Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstitutes
der Universität Tübingen

Rechnerunterstützte semiquantitative 201-Tl-Myokardszintigraphie in der Routinediagnostik der koronaren Herzerkrankung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARBOD SCHUMACHER
aus Ebingen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstitutes
der Universität Tübingen

Rechnerunterstützte semiquantitative 201-Tl-Myokardszintigraphie in der Routinediagnostik der koronaren Herzerkrankung

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARBOD SCHUMACHER
aus Ebingen

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr. U. Feine
2. Berichterstatter:	Professor Dr. K. Anger

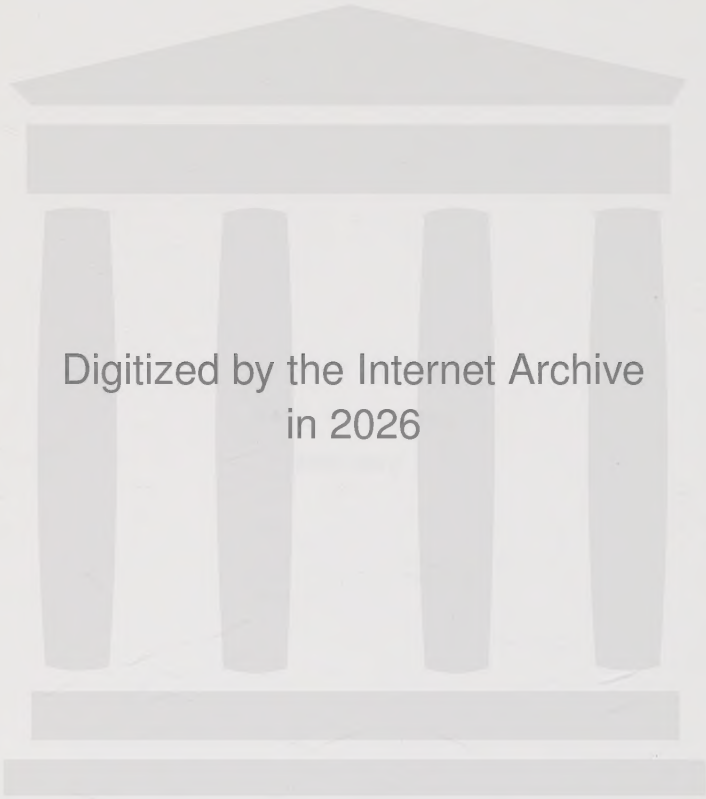
---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern

und meiner Frau

gewidmet


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0051

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr. U. Feine für die Oberlassung des Themas sowie seinen Rat und seine Betreuung während der Durchführung der Arbeit. Den übrigen Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Abteilung des Strahleninstitutes der Universität Tübingen, besonders Herrn Dr.Dr. W. Müller-Schauenburg, bin ich zu Dank verpflichtet für ihre Unterstützung bei der Anfertigung der Szintigramme.

Herrn Prof.Dr. K. Kochsiek, Medizinische Universitätsklinik der Universität Tübingen, Abteilung III, danke ich für den Zugang zu den Krankenblättern der untersuchten Patienten, Herrn Dr. H. Eichstädt für seine Hilfe bei der Auswahl der Patienten und deren kardiologische Betreuung.

INHALT

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	VERFAHREN ZUR SZINTIGRAPHISCHEN HERZ-DARSTELLUNG	3
2.1.	Myokard-Clearance	
2.2.	Selektive koronare Perfusionsszintigraphie mit markierten Partikeln	4
2.3.	Radiokardiographie	5
2.4.	Myokard-Infarkt-Szintigraphie	7
2.5.	Myokard-Perfusion-Szintigraphie	9
3.	MYOKARD-SZINTIGRAPHIE MIT 201-THALLIUM	11
3.1	Physikalische Eigenschaften	
3.1.1.	Herstellung	
3.1.2.	Strahlenphysikalische Eigenschaften	13
3.2.	Biologische Eigenschaften	17
3.2.1.	Aufnahmemechanismus	
3.2.2.	Aufnahmekinetik und Organverteilung	24
3.3.	Strahlenbelastung	39
3.4.	Pharmakotoxizität	45
4.	MATERIALIEN UND METHODEN	50
4.1.	Patientengut	
4.2.	Nichtinvasive Methoden	
4.3.	Invasive Methoden	
4.4.	Szintigraphie	51
4.4.1.	Vorbereitung	
4.4.2.	Durchführung der Szintigraphie	52
4.5.	Auswertung	55
5.	ERGEBNISSE	64
5.1.	Untersuchungsergebnisse	
5.2.	Infarktpatienten	69
5.3.	Patienten mit Koronarstenosen ohne Infarkt	73
5.4.	Patienten mit angiographisch freien Gefäßen	78
5.5.	Koronaranomalie	80
5.6.	Beispiele	81
5.6.1.	Patient W.H.	
5.6.2.	Patient T.B.	83
5.6.3.	Patient L.H.	
5.6.4.	Patient H.R.	86
5.7.	Nebenwirkungen	88
6.	DISKUSSION	89
7.	ZUSAMMENFASSUNG	103
8.	LITERATURVERZEICHNIS	105

UNIV. LEIDEN BIBL.

Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tabelle 1	13
2	16
3	25
4	37
5	41
6	43
7	65
8	70
9	71
10	74
11	75
12	78
13	94

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1	53
2	56
3	59
4	82
5	84
6	85
7	87

1. EINLEITUNG

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems stehen heute bei uns in der Häufigkeit der Krankheitsfälle mit 347 Erkrankungen auf 10 000 Einwohner im Jahr an der zweiten Stelle der Morbiditätsziffernstatistik und liegen damit nur knapp hinter den an erster Stelle stehenden Erkrankungen der Atmungsorgane mit 399 Fällen pro 10 000 Einwohner und Jahr zurück.

In der Todesursachenstatistik stellt sich die Verteilung noch ungünstiger dar. Hier nehmen Herz-Kreislauf-Erkrankungen sogar die erste Stelle mit 518,9 Todesfällen auf 100 000 Einwohner im Jahr ein. Damit führen sie zu fast der Hälfte aller Todesfälle überhaupt und sind zum Beispiel mehr als doppelt so häufig wie Todesfälle durch bösartige Neubildungen und mehr als achtmal so häufig wie Todesfälle im Gefolge von Vergiftungen und Unfällen, einschließlich aller Kraftfahrzeugunfälle. Etwa die Hälfte aller Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen entfallen dabei mit 234,9 Fällen im Jahr pro 100 000 Einwohner auf ischämische Herzkrankheiten (Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland, 1977).

So wird es verständlich, daß neben den eingeführten und bewährten Untersuchungsmethoden wie labormedizinische Verfahren, Elektrokardiographie und Herzkatheterisierung ständig nach neuen diagnostischen Möglichkeiten gesucht wird, um diese Krankheiten möglichst früh und möglichst umfassend und genau erkennen zu können, damit eine Therapie noch vor dem Auftreten ernsthafter und irreversibler Schädigungen eingeleitet werden kann. Neue Untersuchungsverfahren werden natürlich, sowohl was ihre Aussagekraft und Verläßlichkeit, als auch was ihre klinische Anwendbarkeit und vor allem was die Möglichkeit des Auftretens von Komplikationen betrifft, immer an den bereits bestehenden Methoden gemessen. Im Interesse des Patienten soll eine diagnostische Maßnahme möglichst wenig belastend und möglichst gut verträglich sein. Damit treten nichtinvasive Verfahren ganz in den

Vordergrund des Interesses.

Unter diesem Gesichtspunkt wurden auf nuklearmedizinischem Gebiet insgesamt fünf verschiedene diagnostische Verfahren entwickelt. Sie unterscheiden sich einmal durch die verwendeten Radiopharmazeutika und die verschiedenen Mechanismen ihrer Aufnahme in das Myokard, zum anderen durch die dadurch bedingten, unterschiedlichen Aussagemöglichkeiten der einzelnen Methoden und damit verbunden die verschiedenen Indikationen. Es können zwei invasive Methoden, bei denen die verwendeten Substanzen über Katheter direkt in die Koronararterien injiziert werden, von drei nichtinvasiven Methoden unterschieden werden, bei denen die jeweilige Substanz lediglich durch eine den Patienten kaum belastende, intravenöse Injektion verabfolgt wird.

Im Rahmen dieser Verfahren steht jetzt mit dem Thalliumisotop 201 eine neue Substanz für die nichtinvasive, szintigraphische Untersuchung von Herzinfarkten einerseits und koronararterieller Ischämie andrerseits zur Verfügung.

Ziel dieser Arbeit war es, das 201-Thallium im klinischen Einsatz zu erproben. Insbesondere sollte die Praktikabilität der Methode und die Zuverlässigkeit der erzielten Aussagen im Vergleich zur Elektrokardiographie und zur Herzkatheterisierung und Koronarangiographie überprüft werden.

2. VERFAHREN ZUR SZINTIGRAPHISCHEN HERZDARSTELLUNG

2.1. Myokard-Clearance

Im Rahmen dieser Untersuchungsmethode wird radioaktives 133-Xenon als inertes Gas über einen Katheter direkt in die darzustellende Koronararterie injiziert, zweckmäßigerweise im Anschluß an eine Koronarangiographie (Holman et al., 1974). Deshalb muß diese Technik auch zu den invasiven gezählt werden.

Das Xenon diffundiert nach der Injektion sehr rasch in das kardiale Gewebe, von wo es im Rahmen eines Rückverteilungsprozesses langsam wieder an das durchströmende Blut abgegeben wird. Die Geschwindigkeit dieses Auswaschvorganges ist direkt proportional zum strömenden, kapillären Blutvolumen und kann über eine Szintillationskamera oder mehrere Einzeldetektoren für verschiedene Myokardbezirke bestimmt werden (Holman, 1976).

Werden die so gewonnenen Auswaschkurven mit einem in gleicher Sitzung angefertigten Koronarangiogramm überlagert, so lassen sich die strömenden Blutvolumina auch den die jeweiligen Gebiete versorgenden Koronararterien zuordnen. Der große Vorteil dieser Methode besteht darin, daß unter Zugrundelegung der von Kety entwickelten Formel (Kety, 1960) und unter Berücksichtigung des Verteilungskoeffizienten für 133-Xenon, der experimentell ermittelt werden kann (Conn, 1961), die Durchblutung auch näherungsweise quantifiziert und in Durchflußmenge pro Myokardmasseneinheit und Zeit angegeben werden kann (Cannon, 1975). Von großer Bedeutung ist dabei auch, daß die Auswaschgeschwindigkeit ein Maß für die kapilläre Durchblutung darstellt und somit die tatsächliche Versorgungslage des Myokard selbst repräsentiert, daß also auch die Güte einer eventuell bestehenden Kollateralversorgung bei anderweitig gesicherter Stenose einer großen Koronararterie beurteilt werden kann. Auch können die Untersuchungen nicht nur unter Ruhebedingungen durchgeführt werden, sondern ebenso unter Vorhofstimulation zur

Induktion von Angina pectoris bei in Ruhe ausgeglichener Versorgungslage (Schmid et al., 1976) und unter Gabe von herzwirksamen Medikamenten, wie zum Beispiel Nitrokörpern (Maseri et al., 1976).

Zu den Nachteilen dieser Methode gehören neben der invasiven Applikationsart auch die unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten von 133-Xenon für Herzmuskelgewebe, Fettgewebe und Narbengewebe. Außerdem besteht aufnahmetechnisch die Schwierigkeit, die Gammanutzstrahlung des Xenon mit 80 keV von der durch den Compton-Effekt entstehenden Störstrahlung mit sehr ähnlicher Energie zu trennen (Cannon, 1977).

Insgesamt scheinen die erzielten Ergebnisse aber doch ausreichend zuverlässig zu sein, wie auch vergleichende Untersuchungen mit Mikrosphären, auf die anschließend eingegangen werden soll, zeigen (Weiss et al., 1976).

2.2. Selektive koronare Perfusionsszintigraphie mit markierten Partikeln

Die selektive koronare Perfusionsszintigraphie beruht auf der intrakoronaren Injektion von kleinsten Proteinpartikeln, die mit Radionukliden markiert sind. Zur Anwendung kommen Mikrosphären oder Makroalbuminaggregate mit einem Durchmesser von 10 - 40 um. Diese führen zu einer vorübergehenden Mikroembolisation der Endstrombahn auf der Ebene der Kapillaren oder Praekapillaren (Felix et al., 1974).

Bei einer Partikelzahl von etwa 100 000 pro mg Protein wird bei einer maximalen Injektionsmenge von 1,5 mg je Koronararterie etwa jede zehn- bis zwanzigtausendste Kapillare verlegt (Schäfer et al., 1972). Dabei wird die Endstrombahn um 0,05 - 0,1 % eingeengt (Heger und Kahn, 1972). Wie diese Zahlen schon erwarten lassen, sind bei umfangreichen Untersuchungen an großen Patientenkollektiven keine negativen Auswirkungen beobachtet worden. Elektrokardio-

gramm und Aortendruckkurve zeigten keine eindeutig auf die Untersuchung zurückführbaren Veränderungen (Grames et al., 1974) oder waren 1 - 2 Minuten nach der Injektion wieder normalisiert (Aldor und Heeger, 1973).

Zur Markierung werden 99m-Technetium oder 113m-Indium verwendet. So kann auch für jede der beiden Koronararterien eine andere Markierungssubstanz verwendet werden, wodurch sich die jeweiligen Versorgungsgebiete topographisch besser zuordnen lassen (Felix et al., 1974).

Ein besonderer Vorteil der Methode liegt in der Aufklärung fleckförmiger, diffus verteilter, kleiner Perfusionsstörungen, die lävokardiographisch noch zu keiner Kontraktionsanomalie führen. Begünstigt wird dies durch die hohe Impulsdichte auch in ischämischen Bezirken und das Fehlen störender Untergrundaktivität durch die direkte intrakoronare Injektion. Durch die Partikelfixation lassen sich im Gegensatz zu der Auswaschmethode mit 133-Xenon nach einmaliger Injektion über einen Zeitraum von 2 Stunden nach Injektion auch viele verschiedene Projektionsebenen darstellen, was die Erkennbarkeit kleinster Defekte ebenfalls sehr verbessert (Felix et al., 1977). Erkennbar werden dabei Defekte mit einem Mindestdurchmesser von 1,0 bis 1,5 cm (Weller et al., 1972). Aufnahmen können auch hier nicht nur in Ruhe, sondern wie bei 133-Xenon auch unter Belastung durch Vorhofstimulation (Maseri et al., 1972) oder durch Hyperämie, bedingt durch Vasodilatation nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln (Gould et al., 1974), angefertigt werden, so daß auch die Darstellung von in Ruhe noch nicht zum Tragen kommenden Perfusionsstörungen möglich wird.

2.3. Radiokardiographie

Hierzu zählen eigentlich zwei Verfahren, zum einen die Radionuklidangiographie, zum andern die EKG-gesteuerte Herzbinnenraumszintigraphie. Für die erste Methode wird eine hohe Aktivität rasch als Bolus intravenös über eine Arm-

vene injiziert und die initiale Passage des Radioindikators durch die Herzhöhlen über eine Szintillationskamera registriert. Ein Rechner speichert die ermittelten Daten und bestimmt daraus Zeitaktivitätskurven für die verschiedenen Herzbinnenräume und andere interessierende Bereiche. Über Rechnerprogramme lassen sich dann verschiedene hämodynamische Herzparameter errechnen, wie zum Beispiel die Ejektionsfraktion, Ejektionsgeschwindigkeit, endsystolisches- und enddiastolisches Herzvolumen, Schlagvolumen, Lungenperfusionszeit und Lungenblutvolumen (Ashburn und Schelbert, 1977).

Da mit 10 - 20 mCi recht hohe Aktivitäten verwendet werden müssen, um bei der kurzen Passagezeit ausreichend hohe Impulszahlen zu erhalten, darf das verwendete Radionuklid nur eine kurze Halbwertszeit haben. Deshalb bietet sich auch 99m-Technetium an. Wird es als Pertechnetat-Ion injiziert, verschwindet die Aktivität rasch aus dem Blut. Werden dagegen mit 99m-Technetium markiertes Serumhumanalbumin oder Patientenerythrozyten verwendet, verteilt sich die Aktivität ab etwa 5 Minuten nach der Injektion gleichmäßig auf das gesamte strömende Blutvolumen und fällt in der Folge nur langsam ab. Dasselbe gilt auch für 113m-Indium, das nach der Injektion an Serumtransferrin gebunden wird und so ebenfalls im Intravasalraum verbleibt (Zaret und Cohen, 1975).

In dieser Ausgleichsphase lassen sich nun EKG-gesteuerte Aufnahmen des rechten und linken Ventrikels in Endsystole und Enddiastole anfertigen. Durch Überlagerung dieser Bilder mittels eines Rechners kann dann die Ventrikelwandbewegung erfaßt werden. Damit lassen sich hypo- oder akinetische Herzmuskelbezirke und Aneurysmen erkennen, lokalisieren und auch quantifizieren (Klein et al., 1976).

Die Radiokardiographie vermittelt also primär keine Aussagen über die Herzmuskelbeschaffenheit, sondern vielmehr über die Herzmuskelfunktion. Es können dabei aber nicht nur Störungen der Herzfunktion bei ischämischen Herzerkrankungen erkannt werden, sondern auch Funktionsstörungen bei

angeborenen oder erworbenen Herzfehlern. Insbesondere ist es auch möglich, Shuntvolumina nichtinvasiv zu bestimmen, sofern ihr Ausmaß etwa 10 % des Schlagvolumens übersteigt (Kriss et al., 1971).

2.4. Myokard-Infarkt-Szintigraphie

Ausgehend von der Entdeckung, daß Tetracycline sich in akut infarktgeschädigtem Myokardgewebe anreichern (Malek et al., 1963) und der Beobachtung, daß sich in den Mitochondrien ischämiegeschädigter, nekrotischer Herzmuskelzellen vermehrt Kalzium in Form von Kalziumphosphatkristallen findet (Shen und Jennings, 1972), wurden viele Stoffe auf ihre Eignung für die Myokardinfarktdarstellung hin überprüft.

Es handelt sich dabei um mit 99m-Technetium markierte, komplexbildende Substanzen, die entweder an diesem Kalzium, an denaturiertem Protein oder an freien Sulfhydrylgruppen binden (Holman, 1974).

Diese radioaktiven Stoffe reichern sich nach intravenöser Injektion in frisch infarziertem Myokardgewebe an, mit einem Maximum der Anreicherung etwa 1 - 3 Tage nach dem Infarkt, in Abhängigkeit von der verwendeten Substanz. Dabei stellt sich die Infarktzone als aktivitätsreicher, heißer Herd in aktivitätsarmem, kaltem Myokardgewebe dar (Kahn et al., 1977). Allerdings muß für das Angebot des Tracers an das infarzierte Gebiet noch ein gewisser Restblutstrom vorhanden sein. So erfolgt die maximale Aktivitätsanreicherung in Gebieten mit einem Restblutfluß von 40 - 60 % des normalen. In Gebieten mit stärker vermindertem Blutangebot oder in besser durchblutetem Gewebe ist die Anreicherung geringer (Rossman et al., 1975). Analog dazu wurden auch maximale Aktivitätsanreicherungen nicht in Gebieten mit maximalem Verlust der Kreatinphosphokinase (CPK)-Aktivität beobachtet, sondern in Gebieten mit nur mäßigem Verlust an CPK-Aktivität. Eine direkte Beziehung zwischen Abnahme der CPK-Aktivität im Gewebe und der Anreicherung des Tracers scheint aber nicht

zu bestehen. Deshalb kann auch nicht von den absolut aufgenommenen Aktivitätswerten auf die Größe des Infarktes geschlossen werden, sondern nur von der Größe des anreichernden Gebietes. Da die Anreicherung aber bevorzugt, wie oben gezeigt, in den Randzonen des Infarktes erfolgt, kommt die szintigraphische Aktivitätsanreicherung größer zur Darstellung als dies dem pathologisch-anatomischen Korrelat entsprechen würde (Zaret et al., 1976).

Aus den Mechanismen der Aufnahme ins Myokard erklärt sich auch, daß nur akut infarktgeschädigtes Gewebe diese Substanzen anreichert, nicht aber Narbengewebe oder ischämisches, aber noch nicht substanziell geschädigtes Gewebe. Das Szintigramm bleibt in Abhängigkeit von der Größe des Infarktes auch nur für wenige Tage, maximal etwa für 3 Wochen positiv. Danach ist ein Infarkt mit dieser Methode nicht mehr nachzuweisen. Ein positives Szintigramm bei anderweitig sicher ausgeschlossenem Infarkt muß als Zeichen einer bereits beginnenden, zellulären Schädigung auf dem Boden einer Ischämie angesehen werden (Bonte et al., 1974).

Zu den am häufigsten verwendeten Substanzen gehören 99m-Technetium markiertes Pyrophosphat, Glucoheptonat und Tetracyclin. Das Pyrophosphat ermöglicht Aufnahmen schon 1 - 3 Stunden nach der Injektion und hat den größten Anreicherungsfaktor gegenüber normalem Myokardgewebe und dem Blut. Da es aber auch im Knochen angereichert wird, kann die Beurteilung durch Überlagerung mit Aktivität im knöchernen Thorax erschwert werden. Trotzdem liefert es, durch seine gute Anreicherung im Herzen, insgesamt die aussagekräftigsten Bilder. Dagegen reichert sich Glucoheptonat außer in infarziertem Gewebe nur noch in den Nieren an. Der Grad seiner Anreicherung im Infarkt ist aber nur halb so groß wie der von Pyrophosphat. Tetracyclin wird nur sehr langsam aufgenommen und ermöglicht Aufnahmen erst 24 Stunden nach Injektion. Auch andere Tetracyclinderivate bringen hier keine Verbesserung.

Auch viele andere Substanzen wurden auf ihre Eignung hin überprüft. Sie bieten aber alle gegenüber den genannten

keine Vorteile hinsichtlich der Geschwindigkeit ihrer Aufnahme in den Infarkt und des Grades ihrer Anreicherung darin (Adler et al., 1976).

Leider ist es also nicht möglich, mit dieser Methode einen akuten Infarkt sofort nach seinem Auftreten darzustellen. Vielmehr bedarf es einer Wartezeit von mindestens 1 Tag, bis erstens überhaupt eine Anreicherung erfolgt und bis zweitens die Substanz dann nach der Injektion in ausreichendem Maß angereichert ist. Trotzdem bleibt die Möglichkeit, Infarkte mit großer Sicherheit zu erkennen (Willerson et al., 1975), insbesondere auch dann, wenn die üblichen Methoden wie Elektrokardiogramm oder Laboruntersuchungen keine sicheren Hinweise liefern können.

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von akut infarziertem Myokardgewebe bietet 67-Gallium. Dieses Isotop wird üblicherweise zur Untersuchung von entzündlichen Prozessen und Neoplasmen eingesetzt, wobei die Anreicherung in aktivierten, neutrophilen Granulozyten und Gewebsmastzellen erfolgt. Auch in infarziertem Herzmuskelgewebe laufen im Rahmen der Organisation der Nekrose Entzündungsprozesse ab, die sich auf diese Weise sichtbar machen lassen. Bei Untersuchungen an Hunden mit experimentell hervorgerufenen Infarkten zeigte sich eine gute Obereinstimmung zwischen 67-Gallium-Aufnahme und CPK-Aktivitätsabfall im Gewebe sowie Leukozyteninfiltration in die Nekrose. Auch hier stellt sich der Infarkt als heißer Herd in aktivitätsarmer Umgebung dar. Ebenso wie oben reichern nur Infarkte, nicht aber Narben oder ischämische Gebiete die Substanz an (Kramer et al., 1974).

2.5. Myokard-Perfusions-Szintigraphie

Die myokardiale Perfusionsszintigraphie bedient sich monovalenter Kationen, die sich physiologisch ähnlich den Kaliumionen des Organismus verhalten und im Austausch gegen dieses Kalium in die Zellen aufgenommen werden. Die Aufnahme

unterliegt dabei zwei Hauptfaktoren. Einmal können nur vitale Zellen die Leistung der Aufnahme vollbringen, da es sich dabei um einen aktiven, energieverbrauchenden Prozess handelt. Zum anderen wird die intrazelluläre Aufnahme bestimmt vom Angebot des radioaktiven Tracers an die Zelle. Mit dieser Methode läßt sich also sowohl die Versorgungslage des Myokards, als auch die Funktionsfähigkeit seiner Zellen bestimmen. Die Aktivitätsanreicherung erfolgt hier also im Gegensatz zur Infarktszintigraphie in gesundem, ausreichend durchblutetem Myokardgewebe, während ischämische oder nekrotische bzw. vernarbte Bezirke sich als kalte Areale in diesem normal speichernden Gewebe darstellen.

Ausgehend vom radioaktiven Isotop des Kaliums mit der Massenzahl 43 (Botti et al., 1973) wurden verschiedene kaliumanaloge Isotope auf ihre Anwendungsmöglichkeit hin untersucht, so zum Beispiel Cäsiumisotope mit den Massenzahlen 131 (Burguet et al., 1975) und 129 (Romhilt et al., 1973), die Rubidiumisotope 81-Rb (Berman et al., 1975) und 86-Rb (Becker et al., 1974) und auch Ammoniumionen, bei denen das normale Stickstoffatom durch das radioaktive Isotop 13-N ersetzt war (Walsh et al., 1976).

Das neueste Isotop in dieser Reihe ist 201-Thallium, dem diese Untersuchung gilt. Inwieweit es den bisher gebräuchlichen Isotopen überlegen ist und wie die mit ihm erzielten Ergebnisse zu bewerten sind, soll im folgenden dargestellt werden.

3. MYOKARDSZINTIGRAPHIE MIT 201-THALLIUM

3.1. Physikalische Eigenschaften

3.1.1. Herstellung

Thallium-201 wird aus natürlichem Thallium im Cyclotron durch Beschluß mit Protonen mit einer Energie von 31 MeV hergestellt. Verwendet wird ein Thalliumtarget von 1,3 cm Durchmesser mit einem Gewicht von 0,7 g und einer Reinheit von 99,999 %, das 29,5 % des natürlichen Thalliumisotops 203-Tl enthält. Der Protonenbeschluß führt als Hauptreaktion vom 203-Thallium in einer (p,3n)-Austauschreaktion zunächst zu dem instabilen Compoundkern 204-Blei, dessen Protonenüberschuß sofort unter K-Einfang abgebaut wird. Das entstehende Bleiisotop 201-Pb zerfällt dann in einer β^+-Reaktion mit einer Halbwertszeit (HWZ) von 9,4 Stunden zu 201-Thallium. Daneben entstehen noch 200-Blei und 202-Blei, die zu 200-Thallium, bzw. 202-Thallium zerfallen. Deren Entstehung kann durch geeignete Wahl der Targetdicke und der Protonenenergie, entsprechend den obigen Angaben, stark vermindert werden, was insbesondere wegen der mit 12,2 Tagen doch recht langen Halbwertszeit des 202-Thallium und seiner hochenergetischen Strahlung wünschenswert ist.

Nach dem Beschluß wird das Thalliumtarget in konzentrierter Salpetersäure aufgelöst und dann eingedampft. Das so entstandene Salz wird in 0,025m EDTA aufgelöst und bei einem pH von 4 säulenchromatographiert, wobei das meiste unveränderte Thallium des Targetmaterials an das Austauscherharz gebunden wird. Das jetzt noch vorhandene, unveränderte Thallium wird nach Ansäuerung mit konzentrierter Salpetersäure oxydiert und durch erneute Säulenchromatographie entfernt. Die so von natürlichem Thallium gereinigte Lösung enthält jetzt die beiden Bleiisotope 203-Pb und 201-Pb. Das 201-Blei zerfällt über Nacht zu 201-Thallium, das aber noch als $201\text{-}Tl^{3+}$-Ion dreifach positiv geladen vorliegt. Bei einer erneuten Säulenchromatographie wird jetzt das 201-Thallium

an das Harz gebunden und von den noch vorhandenen Bleiisotopen getrennt. Die Eluierung erfolgt dann mit heißer 20 %-iger Hydrazinsulfatlösung, wobei das Tl^{3+}-Ion zum einfach geladenen Tl^{+}-Ion reduziert wird. Nach zweimaligem Eindampfen, einmal mit konzentrierter Salpetersäure und einmal mit konzentrierter Salzsäure, wird das so gewonnene 201-Tl^{+}-Salz in 0,1 m Natronlauge aufgelöst und auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Durch Mikrofiltration erfolgt schließlich die Sterilisation. Die Ausbeute dieses Verfahrens beträgt 0,7 mCi/µAh.

Vor der Anwendung wird eine Stichprobe von 1 % des fertigen Produktes noch auf ihre Reinheit überprüft. Einmal wird mit einem Rhodamin-B-Test der Gehalt an natürlichem Thallium aus dem Target geprüft, der bei negativem Testergebnis unter 2 µg für die gesamte hergestellte Menge liegt. Verunreinigungen durch andere Stoffe sind von der Reinheit des verwendeten Targetmaterials abhängig. Sie werden massenspektrographisch bestimmt und betragen 6 µg für Kupfer, weniger als 2 µg für Bor und Nickel, 1 µg für Magnesium, Eisen, Aluminium, Titan und Vanadium und weniger als 0,2 µg für Mangan, Silizium, Molybdän und Silber, jeweils bezogen auf die gewonnene Gesamtmenge. Durch Papierchromatographie wird der Gehalt an Tl^{3+}-Ionen ermittelt. Der Beweis, daß das Thallium gelöst als Thalliumchlorid vorliegt und nicht in Form von Partikeln, erfolgt durch die Passage eines Filters mit Poren von 250 Å.

Die Überprüfung der Radionuklidreinheit erfolgt durch Analyse der Zerfallseigenschaften. Das fertige Produkt enthält neben 201-Tl zum Herstellungszeitpunkt etwa 0,1 % 201-Pb, HWZ 9,4 h, 0,2 % 203-Pb, HWZ 52 h, 0,1 % 200-Tl, HWZ 26 h und 0,1 % 202-Tl, HWZ 12,2 d. Der prozentuale Anteil der ersten drei Isotope nimmt in der Folge ab, da ihre Halbwertszeit unter der des 201-Tl liegt, der Anteil an 202-Tl dagegen steigt aufgrund seiner langen Halbwertszeit auf 0,3 %, 6 Tage nach der Herstellung an.

Schließlich erfolgt noch die Prüfung auf Pyrogenfreiheit (Lebowitz et al., 1975 und Schraml, 1969).

3.1.2. Strahlenphysikalische Eigenschaften

201-Thallium zerfällt durch K-Einfang mit einer Halbwertszeit von 73 Stunden zu 201-Quecksilber. Das dabei entstehende Strahlungsspektrum zeigt Tabelle 1. Die Intensitätsangaben in Prozent verstehen sich hierbei als Anzahl der auftretenden Obergänge je 100 Zerfallsvorgängen des Isotops.

Strahlungsart	Energie (keV)	Intensität (%)
Ce-NOP-1	0,78	38
Auger-L	7,6	78
Ce-L-2	15,76	11,4
Ce-L-3	17,35	9,1
Ce-MNO-2	27,04	3,63
Ce-MNO-3	28,36	2,85
Ce-K-4	52,24	7,5
Auger-K	53,8	3,3
Ce-K-5	82,78	0,29
Ce-K-6	84,33	15,5
Ce-L-4	120,5	1,27
Ce-MNO-4	131,78	0,397
Ce-L-6	152,59	2,62
Ce-MNO-6	163,87	0,81
Röntgen-L	10	47
y-2	30,6	0,31
y-3	32,19	0,285
Röntgen-K_2	68,895	27,4
Röntgen-K_1	70,819	46,6
Röntgen-K_β	80,3	20,5
y-4	135,34	2,65
y-5	165,88	0,18
y-6	167,43	10,0

Tabelle 1: Zerfallstafel für 201-Tl, Erläuterung siehe Text. (Nach Nass, 1977).

Das gesamte Spektrum der Konversions (Ce)- und Augerelektronen kann für die Aufnahmeerstellung unberücksichtigt bleiben, da die Elektronen bei einer Energie im Bereich von unter 200 keV im Gewebe nach der Formel

Maximale Reichweite (cm) = 0,5 x Maximale Energie (MeV)

(Henning und Woller, 1974), nur eine maximale Reichweite von unter 0,1 cm haben. Damit können sie die Gammakamera gar nicht erreichen, da sie die dazwischen liegenden Gewebeschichten nicht zu durchdringen vermögen.

Die Gammastrahlung dagegen hat mit ihren Hauptintensitäten bei 135 keV für y-4 und 167 keV für y-6 sehr günstige Werte, die innerhalb des Bereiches zwischen 100 und 200 keV liegen, für den die Szintillationskamera ihre beste innere Auflösung besitzt. Allerdings beträgt die Gesamtintensität dieser Gammastrahlung nur etwa 12 % und erscheint zudem als Doppel-Peak.

Demgegenüber hat die charakteristische K-Röntgenstrahlung des Quecksilbers insgesamt eine Intensität von 95 %. Ihr Energiebereich zwischen 69 und 80 keV ist etwas ungünstiger als der der Gammastrahlung, erscheint aber als einfacher Peak bei 75 keV.

Durch Verwendung dieser Röntgenstrahlung für die Aufnahmeerstellung läßt sich die Aufnahmezeit auf etwa 1/7 gegenüber der bei Verwendung der Gammastrahlung vermindern, was für den klinischen Routinebetrieb und für die Anwendbarkeit am Patienten einen entscheidenden Vorteil darstellt. Außerdem hat dies zur Folge, daß sich die mit 439 keV hochenergetische Störstrahlung aus Verunreinigungen mit 202-Thallium, die sich herstellungstechnisch nicht ganz vermeiden lassen und je nach Alter der Lösung zwischen 0,1 und 0,3 % betragen, wesentlich weniger auswirkt, als bei den erheblich längeren Aufnahmezeiten bei Verwendung der Gammastrahlung. Nicht zuletzt sind auch im Hinblick auf die Kinetik der Thalliumaufnahme und -verteilung im Herz, auf die später noch eingegangen werden soll, möglichst kurze Aufnahmezeiten wünschenswert.

Insgesamt ermöglichen diese strahlungsenergetischen

Eigenschaften des 201-Tl zufriedenstellende Aufnahmen mit den üblichen und weit verbreiteten, hochauflösenden Niedrigenergiekollimatoren und der Szintillationskamera. Die Halbwertszeit von 73 Stunden erlaubt, im Gegensatz zu schneller zerfallenden Isotopen, den Einsatz der Substanz auch in Instituten, die nicht in der direkten Nachbarschaft eines Cyclotrons angesiedelt sind (Groch und Lewis, 1976).

Tabelle 2 zeigt eine Gegenüberstellung der strahlungsphysikalischen Eigenschaften von 201-Thallium und den seither für die Myokardszintigraphie gebräuchlichen, kaliumanalogen Isotopen, die durchweg schlechtere Voraussetzungen in Bezug auf ihre Zerfallseigenschaften mitbringen.

So beträgt die Photonenenergie der Hauptgammaquanten bei 43-Kalium 373 keV und 619 keV bei Intensitäten von 85 bzw. 81 %, bei 129-Cäsium 375 keV und 416 keV in einer Intensität von 48 bzw. 25 % und bei 81-Rubidium 65 % Intensität mit 190 keV und 67 % mit 511 keV Energie, wobei die 190 keV-Linie des Rubidiums von seinem Zerfallsprodukt 81m-Krypton herrührt. Außerdem enthält 43-Kalium 5 % 42-Kalium als Verunreinigung, 81-Rubidium sogar 33 % 82m-Rubidium, die beide Gammaquanten sehr hoher Energie emittieren.

Diese hochenergetischen Strahlungen lassen sich mit einer normalen Szintillationskamera nicht in ausreichender Qualität darstellen. Zufriedenstellende Ergebnisse können hier nur mit einem Linearscanner mit Hochenergiekollimatoren und entsprechend dickerem Kristall erzielt werden (Pitt und Strauss, 1976), bzw. mit einer speziell ausgestatteten Gammakamera, die über eine entsprechend angepaßte Bleiabschirmung des Kollimators verfügt (Berman et al., 1975).

Die Halbwertszeiten für diese Isotope sind auch durchweg kürzer und betragen für 43-Kalium 22 Stunden, für 129-Cäsium 32 Stunden und für 81-Rubidium 4,7 Stunden. Das schließt die Anwendung in Instituten mit größerer Entfernung von einem Cyclotron aus.

82-Rubidium und 13-Stickstoff markierte Ammoniumionen sind Positronenstrahler mit einer Halbwertszeit von 75

Isotop	HWZ	Strahlungs-art	Energie (keV)	Intensität (%)	Verunreinigungen (%)	HWZ	γ-Energie (keV)	Int. (%)
201-Tl	73 h	γ	135	2,65	202-Tl 0,2	12,2 d	439	95
		γ	167	10,00	200-Tl 0,1	26 h	368	88
		K-Röntgen	69-80	94,5	203-Pb 0,2	52 h	279	81
					201-Pb 0,1	9,4 h	331	82
43-K	22 h	γ	373	85	42-K 5	12,4 h	1524	18
		γ	390	18				
		γ	590	13				
		γ	619	81				
		β^-	1200	3				
		β^-	1820	1				
129-Cs	32 h	γ	375	48	24-Na 0,2	15 h	1369	100
		γ	416	25			2754	100
		γ	550	5				
81-Rb	4,7h	γ	450	24	82m-Rb 33	6,4 h	511	66
		γ	511	67			554	66
(→81m-Kr)	13 s	γ	190	65			619	41
							698	27
							777	83
							828	25
							1044	29
							1317	26
13-N	10 m	β^+	511	200				
82-Rb	75 s	β^+	511	192				
		β^+	777	9				

Tab. 2: Strahlenphysikalische Eigenschaften gebräuchlicher, kaliumanaloger Radioisotope. Erläuterung siehe Text. (Nass, 1977; Lebowitz et al., 1976; Lederer et al., 1967; Nishiyama et al., 1976).

Sekunden bzw. 10 Minuten. Während 82-Rubidium einem Generatorsystem mit der Muttersubstanz 82-Strontium entnommen werden kann, gilt für 13-Stickstoff der oben erwähnte Nachteil der kurzen Halbwertszeit. Die Strahlungsenergie beträgt für 13-Stickstoff 511 keV bei einer Intensität von 200 %, für 82-Rubidium 511 keV mit 192 % und 777 keV mit 9 % Intensität. Dies macht die Verwendung einer speziellen Positronenkamera bzw. einer entsprechend angepaßten Gammakamera unbedingt erforderlich, die jedoch nicht überall zur Verfügung steht (Beller und Smith, 1976).

3.2. Biologische Eigenschaften

3.2.1. Aufnahmemechanismus

Frühere Untersuchungen mit Thallium haben gezeigt, daß es Kalium in der Aktivierung der Pyruvat-Kinase und damit der Na^+-K^+-Pumpe ersetzen kann (Gehring und Hammond, 1967). Auch wirkt Thallium in äquimolarer Konzentration auf die Kinetik der Membran-ATPase gleichartig wie Kalium. Sowohl die Quabain-abhängige Na^+-Inhibition des Enzyms, als auch die Aktivitätsabhängigkeit von Mg^{2+} sind bei der kalium-, wie auch bei der thalliumaktivierten Form des Enzyms gleich (Britten und Blank, 1968).

Die Verteilung von Thallium nach der Applikation erfolgt, gegen ein sich dann einstellendes Konzentrationsgefälle, vorwiegend intrazellulär, wobei das Verhältnis von intra- und extrazellulärer Thalliumkonzentration nach Einstellung eines dynamischen Gleichgewichts sehr ähnlich dem von Kalium ist. Diese intrazelluläre Anreicherung von Thallium spricht für eine aktive Aufnahme in die Zelle, da ein solches Konzentrationsgefälle durch passive Diffusion alleine nicht aufgebaut werden kann. Wie dies für Kalium typisch ist, kann auch Thallium die Zellmembran depolarisieren, und zwar um 58 mV bei Verzehnfachung seiner extrazellulären Konzentration. Bei äußerer Stimulation der untersuch-

ten Zellen steigt der Thalliumausfluß aus den Zellen in dem selben Maß, wie dies auch bei Kalium zu beobachten ist. Damit ist die Membran auch quantitativ für Thallium praktisch genausogut durchlässig, wie für Kalium (Mullins und Moore, 1960). Weitere Untersuchungen an Gewebekulturen mit Ehrlich-Aszites-Tumorzellen, Ratten-Ovarial-Aszites-Sarkom-37-Zellen und an Zellen des Lymphosarkoms NK haben die physiologischen Ähnlichkeiten zwischen Kalium und Thallium bestätigt (Ivashchenko et al., 1973).

Thallium liegt in Lösung als hydratisiertes, monovalentes Kation in sechs- oder achtfacher Koordination vor. Damit hat es einen im Kristallgitter bestimmbaren Ionenradius von 1,44 Å, der demjenigen des Kaliums mit 1,33 Å recht ähnlich ist. Dies scheint, neben der übereinstimmenden Ladung, eine der wesentlichen Voraussetzungen für das vergleichbare physiologische Verhalten von Thallium und Kalium zu sein.

Im Gegensatz zu Kalium besitzt Thallium jedoch ein 6p- und zwei 6s-Elektronen in der Schale. Dadurch ist es zu wesentlich besserer Assoziation mit Anionen und zu stärkerer Komplexbildung fähig. Dies muß als Vorteil für das Thallium bei der Konkurrenz mit Kalium um die Reaktion mit der Kaliumbindungsstelle der Na^+-K^+-ATPase angesehen werden. So konnte gezeigt werden, daß Thallium eine zehnfach höhere Affinität zur Bindung an diesem Enzym besitzt als Kalium (Skulskii et al., 1973).

Somit wird Thallium als kaliumanaloges Kation mit hoher Affinität über das Na^+-K^+-ATPase-System aktiv in die Zelle eingeschleust. Dieser aktive Prozess verläuft unter ATP-Verbrauch und erfordert Enzymphosphorylierung und -dephosphorylierung. Diese Leistungen können nur von vitalen Zellen erbracht werden, die über eine ausreichende Sauerstoff- und Substratversorgung verfügen, während hypoxämische Zellen zunächst an ATP und in der Folge davon auch an Kalium verarmen (Lochner et al., 1974), und damit auch Thallium nicht mehr in normalem Umfang aufnehmen können. Primär gibt das Thalliumszintigramm also Auskunft über die Verteilung

und Anordnung des vitalen Myokardgewebes (Felix et al., 1976).

Andrerseits besteht in den Randgebieten von Infarkten mit zum Teil geschädigten, aber noch nicht nekrotischen Zellen, eine signifikante Thalliumaufnahme, die das nach dem Anteil an nicht nekrotischen Zellen zu erwartende Ausmaß bei weitem übersteigt. Abgesehen davon erscheint es fraglich, ob die zwar nicht nekrotischen, aber doch hypoxiegeschädigten Zellen die funktionelle Leistung einer aktiven Thalliumaufnahme noch erbringen können. Zumindest für diese Randgebiete scheint es daher so zu sein, daß bei dem dort noch vorhandenen Restblutfluß das Thallium in einem aktiven Vorgang durch das Gefäßendothel aufgenommen und dann von diesem in das nekrotische Gewebe abgegeben wird, so daß dort auch ohne aktive Aufnahme durch die Herzmuskelzellen signifikante Konzentrationen gefunden werden können (Parkey et al., 1977).

Die vaskuläre Komponente darf also nicht unberücksichtigt bleiben, da sie einmal durch die Versorgung mit Sauerstoff und Substrat über die Funktionsfähigkeit der Zellen entscheidet und zum anderen auch das Angebot von Thallium an die Zellen bestimmt. Dieses Angebot ist damit aber auch den speziellen Eigenheiten der Koronarzirkulation unterworfen.

Am normalen Herzen ist der kapilläre Blutfluß proportional zum Sauerstoffverbrauch der Herzmuskulatur, der im wesentlichen von der Herzfrequenz, der Kontraktilität der Muskulatur und der Wandspannung des Herzens abhängt. Bei Belastung steigt der Sauerstoffverbrauch des Herzens im Bereich zwischen 50 und 200 Schlägen pro Minute annähernd mit der Wurzel der Frequenz. Dieser gesteigerte Bedarf kann nicht durch eine Steigerung der Sauerstoffextraktion aus dem Blut gedeckt werden, weil dessen Ausnutzung schon in Ruhe fast vollständig ist, sondern nur durch entsprechende Anpassung des fließenden Blutvolumens, da auch ein Ausweichen auf anaerobe Stoffwechselwege unter Eingehen einer

Sauerstoffschuld bei der dauernden, rhythmischen Tätigkeit des Herzmuskels ohne Erholungsphasen nicht möglich ist.

Normalerweise kann diese Anpassung auch ohne Schwierigkeiten erfolgen, da die Koronarreserve durch Herabsetzung des Gefäßwiderstandes ein Ansteigen der Myokarddurchblutung auf das Vier- bis Fünffache erlaubt (Hockerts et al., 1971).

Veränderungen an den Koronargefäßen vermindern zunächst die Koronarreserve. Dadurch kann die Durchblutung nicht mehr in ausreichendem Maß, daß heißt von etwa 100 ml/min x 100 g in Ruhe auf etwa 400 - 500 ml/min x 100 g bei maximaler Belastung, gesteigert werden. Funktionell bedeutsam werden diese Veränderungen, wenn das Maximum der Durchblutungssteigerung auf weniger als 250 ml/min x 100 g absinkt, die Koronarreserve also weniger als 1 : 2,5 beträgt. Eine Koronarreserve von unter 1 : 2 muß als Beweis für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung angesehen werden. Dann ist die Deckung des gegenüber der Ruhe etwa verdoppelten Sauerstoffbedarfs des Herzmuskels bei maximaler Belastung nicht mehr möglich, was seinen Ausdruck in den Symptomen der Angina pectoris findet (Hilger et al., 1977).

Der wesentliche Parameter für die Regulierung der kardialen Durchblutung ist demnach der Sauerstoffverbrauch der Herzmuskulatur. Der Blutdruck spielt zwischen 70 und 150 mmHg nur eine untergeordnete Rolle, da der koronararterielle Fluß in diesem Bereich autoreguliert wird (Mosher et al., 1964).

Veränderungen am kardialen Gefäßsystem bei Arteriosklerose betreffen überwiegend die epikardial gelegenen, zuführenden, großen Gefäße. Stenosen in diesem Bereich können durch entsprechende Weitstellung der peripheren Arteriolen in gewissem Rahmen aufgefangen werden, so daß der kapilläre Blutfluß zunächst noch normale Werte erreicht. Diese Regelung versagt ab etwa 50 %-igen Stenosen der großen Gefäße. Dann hängt die Güte der peripheren Durchblutung entscheidend vom Ausmaß des Druckabfalles an der Stenose ab.

Davon abgesehen bestehen auch normalerweise Unterschiede der kardialen Zirkulation, sowohl in Bezug auf verschiedene Versorgungsgebiete, als auch hinsichtlich verschiedener Wandschichten. Beim Zusammentreffen von Stenosen und starker Belastung kann es dadurch zu Umverteilungsvorgängen kommen, die die Situation an den kritischen Stellen noch weiter verschlechtern. Besonders trifft dies, in Abhängigkeit von Schlagfrequenz, Ventrikelfüllung, Druck im Ventrikel und Kontraktionsdauer, die endokardnahen Innenschichten (Gould et al., 1974).

Geringgradige Perfusionsstörungen müssen demnach nicht unbedingt ihren Ausdruck im Szintigramm finden, da hier die Stoffwechsellage der Zellen durchaus noch normal sein kann und dann auch noch eine normale Speicherung von Thallium im Herzmuskel erfolgt. Erst wenn der Grad einer Stenose, zusammen mit dem Ausmaß der geforderten Belastung, eine so starke Perfusionsminderung ergibt, daß der Zellstoffwechsel gestört wird, ist auch ein Speicherdefekt im Szintigramm zu erwarten (Felix et al., 1975).

Darüber hinaus bestehen am Herzen immer präformierte Kollateralen, sowohl im Versorgungsgebiet einer Kranzarterie, als auch zwischen den einzelnen Stromgebieten. Sie sind im Koronarangiogramm normalerweise nicht sichtbar, da an ihren beiden Enden derselbe Druck herrscht, sie also keine signifikante Perfusion haben. Erst wenn durch die Stenose eines großen Gefäßes der Druck auf einer Seite fällt, werden sie entsprechend dem dann bestehenden Druckgradienten durchblutet und können dann auch von ihrem normalen Durchmesser von unter 200 um bis auf etwa 1 bis 2 mm aufgeweitet werden. Welche hämodynamische Bedeutung ihnen zukommt ist bisher noch umstritten (McGregor, 1975), zumindest scheinen sie aber nicht unerheblich an der Restdurchblutung in den Randgebieten von Infarkten beteiligt zu sein (Bloor, 1974).

Ungeachtet aller dieser Faktoren kommt aber wohl der tatsächlichen myokardialen Blutverteilung die entscheidende Rolle für die Aufnahme der kaliumanalogen Radiopharmazeutika

ins Myokard zu. Vergleichende Untersuchungen an Hunden mit experimentellen Infarkten durch Unterbindung einer Kranzarterie ergaben gute Übereinstimmungen zwischen der mit der Mikrosphärenmethode bestimmbaren regionalen Myokarddurchblutung und der Aufnahme von radioaktivem 201-Thallium ins Myokard, sowohl bei normalem Blutfluß, wie auch bei teilweise oder auch ganz verschlossenen Koronararterien (Strauss et al., 1975 und Parkey et al., 1977). Zumindest trifft dies für die initiale Phase der Verteilung des Thalliums in den ersten fünf Minuten nach der Injektion zu. Danach scheint der Grad der myokardialen Thalliumaufnahme in der Zeit von 10 bis 45 Minuten nach Injektion hauptsächlich von der Zahl der vorhandenen Herzmuskelzellen in einem bestimmten Gebiet und von deren Fähigkeit zur aktiven Aufnahme in die Zelle abhängig zu sein, also von der Verteilung der vitalen, funktionellen Myokardmasse (Neumann et al., 1975). Damit ist aber auch die Aktivitätsabstufung in dem in eben dieser Zeit angefertigten Szintigramm weniger perfusions-, als vielmehr myokardmassenabhängig. Es besteht sogar eine signifikant lineare Beziehung zwischen der linksventrikulären Muskelmasse und der quantitativen 201-Thalliumsspeicherung (Bürger et al., 1977).

Die Abhängigkeit der Aktivitätsdarstellung im Szintigramm von der vorhandenen Muskelmasse wird auch dadurch belegt, daß sich normalerweise der linke Vorhof und auch die Anteile des rechten Herzens mit ihren dünnen Wänden und geringen Muskelmassen nicht szintigraphisch erfassen lassen. Erst wenn es im Gefolge pathologischer Veränderungen zu einer Hypertrophie dieser Anteile mit Zunahme ihrer Muskelmasse kommt, werden sie im Szintigramm sichtbar. So läßt sich eine Rechtherzbelastung mit Rechtsherzhypertrophie als Folge einer pulmonalen Hypertonie bei Veränderungen am Lungenparenchym oder an den Lungengefäßen und auch als Folge einer Linksherzinsuffizienz mit großer Sicherheit nachweisen (Cohen et al., 1976). Der Grad der Aktivitätsanreicherung im rechten Herzen und damit die Zunahme der Sichtbarkeit der freien Wand des rechten Ventrikels im Szinti-

gramm bei Rechtsherzhypertrophie korreliert dabei mit der Zunahme des systolischen und enddiastolischen Druckes im rechten Ventrikel und mit dem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes und des Gesamtlungengefäßwiderstandes (Kondo et al., 1978). In einem Fall konnte bei einem Patienten mit Pulmonalatresie, geschlossenem Ventrikelseptum und hypoplastischem rechtem Ventrikel die daraus resultierende Hypertrophie des rechten Vorhofes nachgewiesen werden (Cowley et al., 1977). Auch eine Vermehrung der linksventrikulären Muskelmasse läßt sich auf diese Weise bestimmen. Bei der idiopathischen hypertrophischen Subaortenstenose stellt sich nicht nur die linksventrikuläre freie Wand verdickt dar. Auch die für dieses Krankheitsbild typische asymmetrische Septumhypertrophie kann szintigraphisch erkannt werden (Bulkley et al., 1975). Dagegen läßt sich die Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie aus dem Szintigramm nicht mit ausreichender Sicherheit stellen. Zwar stellen sich sowohl das Septum, als auch die linksventrikuläre freie Wand verdickt dar, der für das Krankheitsbild aber geforderte Quotient aus Septumdicke und Dicke der linksventrikulären freien Wand von 1,3 wurde jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten erreicht, bei denen eine hypertrophe Kardiomyopathie echokardiographisch gesichert war. Die Ursache dafür liegt in der Miterfassung der Wandbewegung durch die Szintigraphie. Die szintigraphisch bestimmte Wanddicke entspricht etwa der echokardiographisch bestimmbaren enddiastolischen Wanddicke zuzüglich der Bewegungsamplitude der Herzwand. Während die Beweglichkeit der freien Wand bei den Patienten meist uneingeschränkt ist, findet sich für das Septum oft eine Hypokinesie, so daß der Fehler durch Miterfassung der Wandbewegung in die beiden Meßgrößen in unterschiedlichem Ausmaß eingeht (Silber et al., 1977).

Demgegenüber führt eine Verminderung der funktionellen Muskelmasse im Sinne einer Hypo- oder Akinesie mit zunehmender Schwere der Funktionsstörung auch zu einer zunehmenden Verminderung der Aktivitätsanreicherung im entsprechenden Gebiet (Bürger et al., 1977).

3.2.2. Aufnahmekinetik und Organverteilung

Nach intravenöser Injektion verschwindet 201-Thallium sehr rasch aus dem Blut. 91,5 % der Gesamtaktivität werden mit einer Bluthalbwertszeit von 5 Minuten ins Gewebe aufgenommen. Der Rest verbleibt im Blut, das meiste davon in Erythrozyten, und hat dort eine Halbwertszeit von etwa 40 Stunden. Der Plasmaanteil ist, von der Zeit unabhängig, weitgehend konstant und beträgt zwischen 30 und 50 % der gesamten, intravasalen Aktivität (Atkins et al., 1977).

Die Extraktion von Thallium aus dem Koronarblut beträgt in Ruhe etwa 88 % der angebotenen Menge. Signifikante Änderungen dieser Extraktionsrate stellen sich bei Steigerung der Herzfrequenz und auch bei Alkalose nicht ein. Auch die Gabe von Insulin hat, trotz Absinkens des Serumkaliums, keinen Einfluß auf die Extraktion von Thallium durch den Herzmuskel. Ebenso führt Strophantin in elektrokardiographisch nachweislich kardial wirksamer Dosierung nicht zu sicheren Änderungen der Thalliumextraktion. Eine Erhöhung des koronaren Blutflußes dagegen bewirkt ein Absinken der Extraktionsrate aus dem Koronarblut bei einmaligem Durchgang durch das kardiale Gefäßsystem auf etwa 65 % bei Vervierfachung des strömenden Volumens. Auch Hypoxie führt, über eine Verminderung der Aktivität der Na^+-K^+-Pumpe, zu einer verringerten Extraktion von nur noch 78 %. Ebenfalls über eine Lähmung der Na^+-K^+-Pumpe führt eine Azidose mit einem pH-Wert von 7,02 zu einem Absinken der Extraktionsrate auf 79 % (Weich et al., 1977).

Thallium ist in seiner Verteilung über den Körper nicht organspezifisch auf das Myokard ausgerichtet. Die Verteilung erfolgt vielmehr in Abhängigkeit von der jeweiligen Blutversorgung der verschiedenen Organe und von der Aktivität der Na^+-K^+-Pumpe in den einzelnen Organen. Wie sich 201-Thallium in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion über den Körper verteilt, zeigt Tabelle 3.

Die dort aufgezeichneten Ergebnisse wurden bei Untersuchungen an Ziegen gewonnen. Danach weisen neben dem Herz

Organ	10 min		25 min		105 min		130 min		20 h		64 h		168 h	
	% abs.	% rel.	% abs.	% rel.	% abs.	% rel.	% abs.	% rel.	% abs.	% rel.	% abs.	% rel.	% abs.	% rel.
Herz	3,65	4,3	3,7	2,8	3,0	2,2	2,96	2,3	0,58	0,69	0,27	0,14	0,08	0,20
Leber	11,6	1,9	15,4	1,8	12,0	1,4	12,0	2,0	1,84	0,40	0,80	0,10	0,56	0,21
Milz	1,26	1,2	2,4	2,7	1,6	1,7			0,20	0,29	0,17	0,06	0,04	0,02
Niere ges.	3,4	3,6	3,5	5,6	1,6	2,5	1,62	2,5	1,18	2,20	1,07	0,58	0,02	0,16
Mark		3,17								4,60		5,56		1,20
Rinde		0,92								0,84		0,56		0,28
Lunge	2,1	2,1	2,6	0,5	2,0	0,8	0,75	0,5	0,78	0,70	0,28	0,15	0,06	0,15
Zwerchfell	0,25	0,5			0,15	0,82			0,11	0,62		0,09	0,03	0,002
Muskulatur		0,6		1,3		1,5		2,0		0,81		0,21		0,17
Gonaden	0,34	0,3									0,02	0,40		
Ganzkörper	100 %								60 %		28 %			

Tab. 3: Organverteilung von 201-Thallium in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion. Die absoluten Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtorgan, die relativen auf 100 g Gewebe. Weitere Erläuterung siehe Text. (nach Bradley-Moore et al., 1975).

die Nieren und die Leber die höchsten Konzentrationen an 201-Thallium auf. Für einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden bleiben die Konzentrationen auch auf diesem hohen Niveau. Die im Vergleich zu den Nachbarorganen höchsten relativen Konzentrationen im Herz finden sich 10 bis 25 Minuten nach der Injektion. Die maximale Thalliumkonzentration im Herz beträgt in eben diesem Zeitraum etwa 3,7 % der injizierten Gesamtdosis. In einem Zeitraum von etwa 100 Minuten, vom Injektionszeitpunkt an gerechnet, sinken die Werte nie unter 3 % ab.

Für das Szintigramm entscheidend sind aber nicht die absoluten, vom Gesamtorgan aufgenommenen Mengen, sondern vielmehr die relativen, in 100 g des Gewebes angereicherten Konzentrationen, also die Aktivitätsdichte. Während die absolute Konzentration des Tracers in der Leber, aufgrund ihrer gegenüber dem Herzen wesentlich größeren Masse, mit einer Aufnahme von 15,4 % der Gesamtdosis, bezogen auf das ganze Organ, nach 25 Minuten erheblich höher ist, als die im Herzen mit 3,7 % nach ebenfalls 25 Minuten, ist die relative Konzentration im Herz nach 25 Minuten mit 2,8 % / 100 g Gewebe um einen Faktor von etwa 1,5 größer als die in der Leber zum gleichen Zeitpunkt. Für die Niere gilt nach 10 Minuten ähnliches. In ihr betragen die absoluten bzw. relativen Konzentrationen 3,4 % der Gesamtdosis im ganzen Organ bzw. 3,6 % / 100 g Gewebe gegenüber 3,65 % absoluter und 4,3 % / 100 g relativer Konzentration im Herz. Nach 25 Minuten steigt aber die relative Konzentration in der Niere auf 5,6 % / 100 g an und liegt damit doppelt so hoch, wie im Herzen zu diesem Zeitpunkt. Auch der Aktivitätsabfall in der anschließenden Zeitspanne erfolgt in den Nieren am langsamsten.

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Eignung von Thallium für die Herzszintigraphie ist, neben seiner guten Aufnahme ins Myokard, seine geringe Konzentration in den angrenzenden Organen, besonders in denen, die sich in der Aufnahme über das Herz projezieren, wie Lunge und Skelettmuskulatur. Diese weisen im für die Anfertigung des Szintigramms

wichtigen Zeitraum nur eine Konzentration von 0,5 bzw. 1,3 % / 100 g Gewebe auf. Als einziges direkt benachbartes Organ erreicht die Leber eine verhältnismäßig hohe Aktivitätsanreicherung, die sich jedoch stets nur an das Herz angrenzend und nicht direkt darüber projeziert und die sich von der Herzaktivität auch gut abgrenzen läßt.

Von fast noch größerer Bedeutung für die Beurteilbarkeit des Myokards im Szintigramm ist eine geringe Aktivität im intrakardialen Blutpool, da sonst eine Oberlagerung mit nicht dem Myokard zugehöriger Aktivität die Erkennbarkeit von Speicherdefekten im Herzmuskel sehr erschweren würde. Diese Bedingung wird von Thallium in sehr guter Weise erfüllt, da durch seine hohe und schnelle Blutclearance zum Zeitpunkt der Aufnahmeerstellung im Blut nur noch geringe Aktivitätskonzentrationen vorhanden sind, die die Untersuchung nicht in nennenswertem Ausmaß beeinträchtigen können.

Aus den so für die einzelnen Organe und den Gesamtorganismus ermittelten Werten für die Aufnahme- und Verteilungskinetik des Thalliums lassen sich auch die biologischen Halbwertszeiten für seine Elimination aus den verschiedenen Organen und aus dem Gesamtorganismus errechnen, von denen nicht zuletzt auch das Ausmaß der mit der Untersuchung verbundenen Strahlenbelastung abhängt. Sie setzen sich jeweils aus zwei Komponenten zusammen und betragen für das Herz 4,4 Stunden für einen Anteil von 78 % der gesamten Herzaktivität und 40 Stunden für die restlichen 22 %. Für die Leber betragen die Werte 3,8 Stunden für 33 % und 38,3 Stunden für 67 % der Gesamtorganaktivität, für die Nieren 40 Minuten für 72 % und 140 Stunden für 28 % der aufgenommenen Menge. Die biologische Halbwertszeit für die Ganzkörperaktivität beträgt 24 Stunden (Bradley-Moore et al., 1975).

Trotz der hohen Aktivitätsanreicherung in den Nieren ist die Ausscheidung über den Urin nur gering. Sie beträgt, nach Ergebnissen an menschlichen Probanden nur etwa 4 % der injizierten Dosis in den ersten 24 Stunden. Auch die Ausscheidung über den Stuhl ist vernachlässigbar gering

(Atkins et al., 1977). Interessant ist, daß der Hauptanteil der Nierenaktivität im Nierenmark angereichert wird, wo für einen langen Zeitraum nach der Injektion hohe Konzentrationen gefunden werden können. So steigt die Nierenmarkkonzentration bis 64 Stunden nach der Injektion an und erreicht dann 5,56 % der injizierten Dosis in 100 g Gewebe. Erst danach fällt sie langsam wieder ab. Insgesamt beträgt die Konzentration im Nierenmark, je nach Zeitpunkt der Bestimmung, das 3- bis 10-fache der Konzentration in der Nierenrinde. Dies unterscheidet Thallium wesentlich von den für die Nierenszintigraphie gebräuchlichen Radionukliden. Diese erreichen nur initial hohe Konzentrationen und werden dann rasch ausgeschieden, wobei die mit ihnen gewonnenen Werte im wesentlichen ein Maß für die Funktionsfähigkeit der Elemente der Nierenrinde darstellen (Bradley-Moore et al., 1975), über das Nierenmark aber nur wenig Aussagen erlauben.

Die Organverteilung unterliegt allerdings auch äußeren Faktoren. Die Abhängigkeit der Aufnahme und Verteilung von der zum Zeitpunkt der Injektion auf den Organismus einwirkenden körperlichen Belastung geht aus Untersuchungen an Ratten hervor. Diese wurden vor der Injektion des Tracers durch einen Schwimmversuch maximal körperlich belastet. Insgesamt zeigten dabei die einzelnen Organe im Verhältnis zueinander eine ähnliche relative Verteilung der Aufnahme der Substanz wie bei der vorstehend erwähnten, in Ruhe durchgeführten Untersuchung. Es wurde aber eine wesentliche Erhöhung der absoluten Organaufnahme gegenüber der im Blut verbleibenden Aktivität im Vergleich zu den nicht belasteten Tieren gefunden. So wies das Herz 30 Minuten nach der Injektion die vierfache, nach 3 Stunden sogar die fünffache Thalliumkonzentration gegenüber den nicht belasteten Vergleichstieren auf. Verdoppelte Konzentrationen nach Belastung fanden sich in den Nieren 30 Minuten nach der Injektion. Nach 3 Stunden fiel die Nierenaktivität bei den belasteten Tieren bereits wieder ab, während sie bei den nicht belasteten auch 4 Stunden nach der Injektion immer noch im Ansteigen begriffen war. Als Besonderheit fanden sich nach

Belastung hohe Aktivitätsanreicherungen auch in den Nebennieren, die von allen Organen die drittgrößte Konzentration des Tracers aufwiesen. Dies muß wohl im Zusammenhang mit einer gesteigerten Nebennierenaktivität als Antwort auf die Streßeinwirkung gesehen werden. Die übrigen Organe wie Leber und Lungen zeigten im Vergleich zur Untersuchung ohne Belastung eine nur mäßige Erhöhung der Aktivitätsanreicherung, die bei den belasteten Tieren zudem protrahierter erfolgte. Damit muß eine Erhöhung der Aktivität im Herzen durch die Belastung also nicht mit einer entsprechenden Erhöhung der Hintergrundaktivität erkauft werden, zumal sich die geringe, vorhandene Erhöhung erst auszuwirken beginnt, wenn die Herzuntersuchung bereits abgeschlossen ist (Llaurado et al., 1978).

Im Rahmen anderer Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß durch gleichzeitige Injektion von Thallium und Bikarbonat eine Steigerung der Aktivitätsaufnahme in das Herz um das Eineinhalbfache gegenüber der alleinigen Injektion von Thallium erzielt werden kann. Das Verhältnis der Anreicherung im Herzen gegenüber der Speicherung in Leber und Lunge nimmt bei gleichzeitiger Gabe beider Stoffe sogar um das Zweieinhalbfache zu, verglichen mit der Organverteilung ohne Bikarbonatzugabe. Es wird so also eine höhere relative Organspezifität des Tracers für das Myokard erreicht. Der pH-Wert im Blut wurde durch die Bikarbonatinjektion nur um 0,1 erhöht, was als alleinige Erklärung für den Effekt nicht ausreichend ist (Hetzel et al., 1977).

In welchem Maß gebräuchliche herzwirksame Arzneimittel die Aussagekraft der Methode beeinflussen, ist zur Zeit noch nicht vollständig geklärt. Bei Untersuchungen an Hunden wurde die myokardiale Aufnahme von Thallium durch Digitalis um 22 % und durch Propranolol um 32 % vermindert (Costin und Zaret, 1976). An Gewebekulturen mit fetalen Mäuseherzzellen fand sich für Propranolol eine Verminderung der kardialen Thalliumkonzentration um 23 % und der Aufnahmerate des Herzens im Vergleich zum Hintergrund um 35 %, während Isoproterenol die Konzentration um 51 % und die

Aufnahmerate um 46,5 % erhöhte (Schelbert et al., 1977). Andere Untersuchungen an Mäusen ergaben für Propranolol eine Verschlechterung der myokardialen Aufnahme gegenüber der Aufnahme in die Leber um 25 %, Langzeitgabe von Furosemid ohne Kaliumsubstitution verbesserte die Herzaufnahme um 26 % bei gleichzeitiger Verringerung der Leberspeicherung um 30 %. Dexamethason verbesserte die Aufnahme des Thalliums ins Herz um 55 % (Bossuyt und Jonckheer, 1978).

Demgegenüber stehen andere Ergebnisse, bei denen sich für Propranolol ebenfalls an Hunden eine Verminderung der Aufnahme lediglich um 11 % fand, während das für die Güte des Szintigramms wichtige Verhältnis von Aktivität im Herzen, verglichen mit der Hintergrundaktivität, nicht in signifikanter Weise verändert wurde. Ebenfalls keine signifikante Änderung dieses Verhältnisses ergab sich für Digitalis. Für Dipyridamol konnte in dieser Untersuchung sowohl eine Steigerung der myokardialen Thalliumkonzentration um 60 %, als auch eine Verbesserung des Verhältnisses Myokard- zu Hintergrundaktivität von 1,99 auf 2,65 aufgezeigt werden (Hamilton et al., 1978).

Nach Abschluß der initialen Verteilung des Thalliums auf die einzelnen Organe beginnt sich die Aktivität, besonders bei Injektion nach Belastung, umzuverteilen, entsprechend der gegenüber der Belastung veränderten Durchblutungssituation in Ruhe. Während die Aktivität in den Geweben, die 30 Minuten nach der Injektion am stärksten speichern, abzunehmen beginnt, steigt sie 3 Stunden nach der Injektion in den vorher nur schwach speichernden Geweben zum Teil stark an. So sinkt die Aktivität in dieser Zeit im Herzen um 27 %, in den Nieren um 33 %, in den Nebennieren um 38 % und in der Leber um 6 %, während sie gleichzeitig im Thymus um 52 %, in der Milz um 56 %, im Gehirn um 95 %, in der Skelettmuskulatur um 150 %, in den Gonaden um 350 % und im Fettgewebe sogar um 422 % ansteigt (Llaurado et al., 1978).

Dieser Redistributionsvorgang erlaubt aber die Unterscheidung von Infarktnarben und von durch Koronarstenosen bedingter Minderdurchblutung nach einer einmaligen Injektion

des radioaktiven Tracers. Die Injektion von Thallium nach Belastung führt zunächst in beiden Fällen zu einer Speicherungsminderung aufgrund der eingeschränkten Perfusionsverhältnisse. Während der Speicherdefekt bei Infarktnarben aber unabhängig von der Zeit bestehen bleibt, setzt bei einem Speicherausfall als Folge einer reversiblen Ischämie in der folgenden Ruhephase, bei der dann nach Erholung ausreichenden Durchblutung des vorher unter Belastung ischämischen Gebietes, der Umverteilungsvorgang ein. Aufnahmen ab etwa 2 Stunden nach Injektion zeigen eine signifikante Erhöhung der Aktivität in den vorher ausgesparten Bezirken. Durch die Anfertigung von Frühaufnahmen 10 Minuten bis 1 Stunde sowie von Spätaufnahmen ab etwa 2 Stunden nach der Injektion, der eine Belastung vorausgehen muß, lassen sich also irreversible Perfusionsausfälle bei Myokardinfarkt und reversible Minderperfusionen bei unter Belastung hämodynamisch wirksamer Koronarstenose voneinander differenzieren.

Gleichzeitig ergibt sich daraus aber auch die Notwendigkeit, die Frühaufnahmen in der Zeit von 10 Minuten nach der Injektion, wenn die initiale Verteilung und Aufnahme abgeschlossen ist und auch die höchsten Anreicherungen vorliegen, bis eine Stunde nach der Injektion durchzuführen, da eine Aktivitätsminderung durch eine reversible Minderperfusion nach Ablauf dieser Zeitspanne, bei der dann verstärkt einsetzenden Rückverteilung, nicht mehr sicher erfaßt werden kann (Hör et al., 1977).

Diese Ergebnisse werden auch durch experimentelle Untersuchungen an Hunden bestätigt. Dazu wurde durch Anschlingen einer Koronararterie eine künstliche Stenose erzeugt und anschließend Thallium injiziert. Die Anreicherung im Herzen erfolgte entsprechend der jetzt herrschenden Durchblutungssituation mit einer Aussparung in dem minderperfundierten Gebiet. Nach Öffnen der Einschnürung erfolgte die Umverteilung, so daß 4 Stunden später kein Speicherdefekt mehr nachweisbar war (Pohost et al., 1976).

Insgesamt erfolgt die Verteilung von Thallium über die einzelnen Stromgebiete des Organismus in Anlehnung an die

Verteilung des kardialen Auswurfvolumens auf die Endstrombahn. Zumindest trifft dies für diejenigen Organe zu, die nur über eine einfache Blutversorgung über nur ein zuführendes Gefäßsystem verfügen. Zum Vergleich wurde gleichzeitig zum Thalliumszintigramm die regionale Blutverteilung auf die einzelnen Gebiete des Gesamtorganismus an Hand der Mikrosphärenmethode bestimmt. Dabei fanden sich für die Organe mit einfacher Blutversorgung wie Herz, Schilddrüse, Skelettmuskulatur und Niere keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen beider Methoden. In Organen mit einer Blutversorgung über zwei verschiedene, zuführende Gefäßsysteme wie Leber und Lunge wurde Thallium in wesentlich stärkerem Ausmaß angereichert als die Mikrosphären. Dies ist einmal darauf zurückzuführen, daß die initiale Thalliumaufnahme neben der regionalen Blutverteilung auch durch die Extraktionsrate der jeweiligen Organe bestimmt wird. Den größeren Einfluß auf dieses Phänomen hat aber wohl die Tatsache, daß die Mikrosphären bereits bei ihrem ersten Durchgang durch ein Organ vollständig in diesem abgefangen werden, während die Extraktionsrate von Thallium bei einmaligem Durchgang bestenfalls im Bereich von 90 % liegt. Außerdem stellt die Thalliumanreicherung im Gewebe ein dynamisches Gleichgewicht dar, so daß laufend wieder Thalliumionen an das durchströmende Blut abgegeben werden, während einmal abgefangene Mikrosphären nicht mehr an der Zirkulation teilnehmen können. Deshalb können Mikrosphären bei einem Organ mit zwei voneinander unabhängigen Versorgungssystemen nicht die Gesamtheit seiner Durchblutung wiederspiegeln.

Am Beispiel der Leber bedeutet dies, daß Mikrosphären das Organ nur über den arteriellen Schenkel der Versorgung erreichen können, während das portalvenöse Blut keine Mikrosphären mehr enthält, da diese bereits im Kapilarbett des Darmtraktes abgefangen werden. Demgegenüber enthält das Blut der Pfortader durchaus noch einen gewissen Anteil an Thallium, der zur Erhöhung der Leberaktivität beitragen kann. Für nur einfach versorgte Organe stellt die Thallium-

aufnahme demnach ein gutes Maß für den ihnen zufließenden Anteil des kardialen Auswurfvolumens dar. Bei doppelt versorgten Organen dagegen kann diese Feststellung nicht getroffen werden. Die in ihnen angereicherte Thalliumaktivität entspricht vielmehr der funktionellen Gesamtdurchblutung des Organs. Nur für die einfach versorgten Gebiete entspricht die Thalliumverteilung also auch der Verteilung der kardialen Auswurfleistung. Auf den gesamten Körper bezogen stellt die Thalliumaufnahme dagegen ein Maß für die funktionelle Gesamtdurchblutung der einzelnen Organe dar (Strauss et al., 1977).

Auch Abweichungen von dieser normalen Blutverteilung können im Thalliumszintigramm bestimmt werden. Es zeigt nicht nur Speicherdefekte der Herzmuskulatur, sondern zum Beispiel auch Störungen in der Perfusion der peripheren Skelettmuskulatur bei Patienten mit Claudicatio intermittens. Dazu wird, unter Zugrundelegung der normalen Verteilung des Herzminutenvolumens auf die einzelnen Abschnitte des Körpers, der Quotient aus Ganzkörperaktivität und der Aktivitätsaufnahme in den unteren Extremitäten ermittelt. Seine Abweichung vom normalen entspricht dem Grad der Perfusionsstörung, wie die gute Übereinstimmung mit nach der Mikrosphärenmethode ermittelten Werten für die regionale Blutverteilung belegt (Ishii et al., 1978).

Wie bereits gezeigt wurde, ist die Thalliumaufnahme im Organismus keineswegs organspezifisch. So kommt es bei der Anfertigung von Myokardszintigrammen auch zu einer Aktivitätsanreicherung in anderen Organen, die dann auch von der in diesen Organen normalerweise stattfindenden Anreicherung abweichen kann. Solche Abweichungen sollten nicht, unter strenger Fixierung der Betrachtungsweise auf das Herz, vernachlässigt werden. Sie können vielmehr wichtige, diagnostische Hinweise enthalten, denen unbedingt nachgegangen werden muß. So zeigt sich bei Patienten mit Struma eine signifikant erhöhte Anreicherung von Thallium im vergrößerten Organ. Während eine normale Schilddrüse nur etwa 0,14 % der injizierten Gesamtdosis aufnimmt, erhöht sich dieser Prozent-

satz beim Vorliegen einer Struma auf etwa 1 bis 2 % der injizierten Dosis. Dabei ist der funktionelle Aktivitätszustand der vergrößerten Schilddrüse unerheblich. Eine vermehrte Aufnahme fand sich sowohl bei Hypo-, als auch bei Hyperthyreose und ebenso bei euthyreoter Knotenstruma oder Thyreoiditis (Fukuchi et al., 1977). Auch in Schilddrüsenkarzinomen konnte eine signifikante Aufnahme von Thallium nachgewiesen werden. Bei 93 % der untersuchten Patienten mit gesichertem Schilddrüsenkarzinom war das Thalliumszintigramm positiv (Norihisa et al., 1977). Bei einem Patienten, bei dem ein Speicherdefekt im 131-Jod-Szintigramm auf ein Schilddrüsenkarzinom hinwies, fand sich eine erhöhte Thalliumaufnahme nicht nur im entsprechenden Gebiet der Schilddrüse, sondern zusätzlich auch in der rechten Supraclaviculargegend. Dieser Befund erwies sich histologisch als Lymphknotenmetastase des Karzinoms der Drüse (Fukuchi et al., 1978).

Aber nicht nur Schilddrüsenkarzinome reichern Thallium an. Deutlich erhöhte Konzentrationen fanden sich auch bei 72 % der untersuchten Patienten mit Lungentumoren und in 75 % der Fälle mit primärem Leberzellkarzinom. Besonders das letztere ist bemerkenswert, da Lebermetastasen bei anderen Primärtumoren in keinem der Fälle nachgewiesen werden konnten. Die Fallzahlen sind zwar noch zu klein, um hier endgültige Aussagen zu machen, vielleicht ergibt sich aber hier doch eine Möglichkeit, zur Klärung der oft schwierigen Differentialdiagnose von Metastasenleber und primärem Leberzellkarzinom beizutragen (Norihisa et al., 1977).

Der Mechanismus der verstärkten Aufnahme von Thallium in Tumoren ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutlich beruht sie auf einer bei Tumorzellen verstärkten Permeabilität der Zellmembran für Ionen. Besonders Lungen- und Schilddrüsentumore können wegen ihrer Lokalisation unter Umständen auch als Zufallsbefund bei der Durchführung von Myokardszintigraphien erkannt werden. Bei unklaren Aktivitätsanreicherungen in diesen Gebieten sollte deshalb immer an die Möglichkeit des Vorliegens einer malignen Neu-

bildung gedacht werden (Cox et al., 1976).

Es wurde auch untersucht, inwieweit Thallium nach oraler Gabe resorbiert wird, um die intravenöse Injektion zu umgehen. An Mäusen zeigte sich dabei, daß die Kinetik der Thalliumverteilung im Organismus 5 Stunden nach der Gabe unabhängig von der Applikationsart den gleichen Gesetzmäßigkeiten folgt. In der Zeit davor ergeben sich allerdings Unterschiede. Während die maximale Myokardkonzentration sich nach intravenöser Gabe schon nach 10 Minuten einstellt, ist dies nach oraler Gabe erst 1 bis 5 Stunden nach der Einnahme der Fall. Die maximale Konzentration beträgt dann etwa ein Drittel derjenigen nach intravenöser Injektion. Auch der Anreicherungsfaktor in Herz, Lunge und Leber gegenüber dem Blut ist bei oraler Einnahme um mindestens die Hälfte kleiner (Tsui et al., 1977).

Prinzipiell ist damit eine Herzszintigraphie auch nach oraler Gabe des Tracers möglich. Allerdings müssen dafür auch Nachteile in Kauf genommen werden. So ist die Anreicherung im Herzen insgesamt geringer. Dies führt entweder zu schlechteren Aufnahmebedingungen, oder bei entsprechender Erhöhung der Dosis, zu einer vermehrten Strahlenbelastung. Auch entfällt die Möglichkeit der Durchführung einer Belastungsuntersuchung mit Beurteilung der Umverteilungsvorgänge. Die intravenöse Injektion muß daher wohl doch als die Methode der Wahl angesehen werden, zumal die Belastung des Patienten durch diesen einfachen Eingriff wohl kaum das zumutbare Maß übersteigt.

Wie schon gezeigt wurde, besitzt 201-Thallium Vorteile bezüglich seiner strahlungsenergetischen Eigenschaften gegenüber den bisher für die Myokardszintigraphie gebräuchlichen kaliumanalogen Radioisotopen. Daß dieser Vorteil auch in Bezug auf seine biologischen Eigenschaften besteht, geht aus vergleichenden Untersuchungen mit den verschiedenen Isotopen an Hunden hervor. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Als erstes Kriterium wurde dabei die Geschwindigkeit der Aufnahme der Isotope aus dem Blut ins Gewebe bestimmt.

Sie ist für 43-Kalium am größten und nimmt in der Reihenfolge 81-Rubidium, 201-Thallium und 129-Cäsium ab, wobei die Unterschiede der ersten drei genannten nur gering sind. Im einzelnen betragen die Halbwertszeiten für die Blutclearance 2,0 Minuten bei 43-Kalium, 2,2 Minuten bei 81-Rubidium, 2,9 Minuten bei 201-Thallium und 9,0 Minuten für 129-Cäsium, jeweils bezogen auf die schnellere Komponente des Aufnahmevorganges. Die langsamere Komponente kann vernachlässigt werden, da sie jeweils nur weniger als 10 % der injizierten Gesamtaktivität beträgt.

Als zweites Kriterium wurde die Geschwindigkeit der Aufnahme ins Myokard bestimmt. Um einen direkten Vergleich zu ermöglichen, wurde die maximale, myokardiale Aktivitätsanreicherung, nach der initialen Passage der als Bolus injizierten Aktivität durch das Herz, für jede der Substanzen gleich 100 % gesetzt. Danach werden die maximalen Myokardkonzentrationen bei 201-Thallium 5 - 10 Minuten, bei 43-Kalium 10 - 20 Minuten und bei 129-Cäsium 60 - 120 Minuten nach der Injektion erreicht. Thallium und Kalium haben also eine sehr rasche Anreicherung im Herzen, während sie für Cäsium verzögerter erfolgt. Für 81-Rubidium konnte die Aufnahmegeschwindigkeit, wie auch die übrigen kinetischen Daten, aufgrund seiner äußerst ungünstigen strahlenphysikalischen Eigenschaften mit den für diese Untersuchung zur Verfügung stehenden Geräten nicht exakt bestimmt werden. Sie müßte aber nach den Werten der Blutclearance zwischen der von Kalium und Thallium liegen.

Als drittes Kriterium wurde die Anreicherung der Substanzen in den Nachbarorganen im Vergleich zur Anreicherung im Herzen bestimmt. Eine bedeutende Aktivitätsaufnahme fand sich hierbei für 43-Kalium und 201-Thallium vor allem in der Leber und den Lungen. Für 201-Thallium betrug sie in der Leber 100 % und in den Lungen 56 %, für 43-Kalium in der Leber 104 % und in den Lungen 78 %, jeweils bezogen auf die Myokardaktivität zum Zeitpunkt der dort maximalen Anreicherung. 129-Cäsium wird in der Leber weniger angereichert als diese beiden und erreicht das höchste

Isotop	Blut-HWZ (min)	t max. (min)	t_1 (min)	Akt. Herz (%)	t_2 (min)	Akt. Herz (%)	Hintergrundaktivität Zeit	Leber (%)	Lunge (%)	Abdomen (%)	Anreicherung Zeit	Faktor
201-Tl	2,9	5	10	99	60	90	t max.	100	56	65	t max.	0,314
							t_1	102	52	66	t_1	0,346
							t_2	77	45	60	t_2	0,458
43-K	2,0	10	10	100	30	97	t max.	104	78	80	t max.	0,341
							t_1	104	78	80	t_1	0,341
							t_2	112	80	80	t_2	0,337
129-Cs	9,0	90	30	95	120	99	t max.	81	28	116	t max.	0,398
							t_1	77	29	98	t_1	0,347
							t_2	80	29	119	t_2	0,401
81-Rb	2,2											

Tab. 4: Aufnahme- und Verteilungskinetik kaliumanaloger Radioisotope. t max. bezeichnet den Zeitpunkt der maximalen Myokardanreicherung, t_1 und t_2 beziehen sich auf Beginn bzw. Ende der Periode mit optimalen Szintigraphiebedingungen. Weitere Erläuterungen siehe Text (nach Nishiyama et al., 1976).

Herz-Leber-Aktivitätsverhältnis. Dieser Vorteil wird aber durch eine hohe Anreicherung von 116 % der maximalen Herzaktivität im linken oberen Abdomen wieder relativiert. Diese Anreicherung resultiert zum kleineren Teil aus einer Aktivitätsaufnahme durch die Milz, wie sie auch bei Kalium und Thallium stattfindet, zum überwiegenden Teil ist sie jedoch auf eine Sekretion von Cäsium in das Magenlumen durch den Magenfundus zurückzuführen. Das Verhältnis von Myokardkonzentration zu der in allen anderen Organen aufgenommenen und der im Blut verbleibenden Aktivität beträgt für 129-Cäsium 0,398, für 43-Kalium 0,341 und für 201-Thallium 0,314 zum Zeitpunkt der maximalen Myokardanreicherung, ist also für Thallium zunächst am schlechtesten. In der Folgezeit bis 60 Minuten nach der Injektion steigt dieser Faktor für Thallium aber auf 0,458 an und erreicht damit den höchsten Wert überhaupt, wobei das Myokard konstant hohe Konzentrationen mit Werten zwischen 90 und 99 % der maximalen Anreicherung aufweist, während er für Kalium in dieser Zeit auf 0,323 abfällt. Für 129-Cäsium bleibt er, in der für die Anfertigung der Aufnahmen maßgeblichen Zeit, weitgehend konstant. Dieser initial schlechtere Anreicherungsfaktor von 201-Thallium im Herzen ist hauptsächlich auf die zu diesem Zeitpunkt noch hohe Blutaktivität des Thalliums zurückzuführen, die 2 - 3 mal höher ist, als die vergleichbaren Werte der anderen. Durch sie wird aber, solange sie unter 10 % der injizierten Gesamtaktivität liegt, die Qualität der Aufnahmen weit weniger beeinflußt, als durch hohe Konzentrationen in den Nachbarorganen. Dazu kommt nun noch, daß sich trotz etwa vergleichbarer Werte, die Aktivität in den Nachbarorganen bei 201-Thallium wesentlich besser von der Myokardaktivität abgrenzen läßt, als dies bei 43-Kalium aufgrund seiner diffuseren Verteilung möglich ist. 81-Rubidium hat von den vier untersuchten Isotopen die größte Hintergrundaktivität. Insgesamt weist also 201-Thallium die größte relative Myokardspezifität bei kleinster Hintergrundaktivität aller untersuchten Isotope auf, gefolgt von 129-Cäsium, 43-Kalium und 81-Rubidium in

dieser Reihenfolge.

Als viertes Kriterium wurde schließlich die Geschwindigkeit des Aktivitätsabfalls im Herzen bestimmt. Hier zeigte sich, daß Aufnahmen mit guter Qualität, unter Berücksichtigung der angeführten kinetischen Eigenschaften, bei Verwendung von 201-Thallium in einem Zeitraum von 10 - 60 Minuten nach der Injektion angefertigt werden können. Auch 129-Cäsium bietet lange Aufnahmezeiten von 30 - 120 Minuten nach der Injektion. Demgegenüber ergibt sich dieser optimale Zeitraum für 43-Kalium nur zwischen 10 und 30 Minuten nach Injektion. Für 81-Rubidium dürfte er nach der Blutclearance etwa zwischen den Werten von Kalium und Thallium liegen. Von Bedeutung ist die Länge dieses günstigen Zeitraums vor allem deshalb, weil für ein sicheres Erkennen und eine genaue Lokalisation einer Perfusionsstörung immer Aufnahmen in mehreren Projektionsebenen erforderlich sind. Die Möglichkeit dazu ist bei Thallium und Cäsium in vollem Umfang gewährleistet, während Aufnahmen in mehreren Ebenen bei Kalium nur in begrenzter Zahl durchgeführt werden können (Nishiyama et al., 1976).

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß 201-Thallium nur geringfügig langsamer ins Herz aufgenommen wird als 43-Kalium und 81-Rubidium, aber wesentlich schneller als 129-Cäsium. Es erreicht das beste Verhältnis von Myokard- zu Hintergrundaktivität und weist über einen ausreichend langen Zeitraum konstant hohe Aktivitätswerte im Myokard auf. Seine biologischen Eigenschaften bieten also, ebenso wie die strahlungsphysikalischen Eigenschaften, wesentliche Vorteile gegenüber bisher gebräuchlichen kaliumanalogen Radioisotopen für die Myokardszintigraphie.

3.3. Strahlenbelastung

Von entscheidendem Interesse bei der Bewertung einer neuen nuklearmedizinischen Methode und ebenso bei der späteren Indikationsstellung ihrer Durchführung am Patienten

ist natürlich immer auch die mit dieser Untersuchung verbundene Strahlenbelastung. Sie hängt einmal von der injizierten Dosis einer radioaktiven Substanz ab, zum anderen aber auch von ihrem Verhalten im Organismus und damit von den für sie geltenden verschiedenen Halbwertszeiten.

Die physikalische Halbwertszeit von 201-Thallium beträgt 73 Stunden, das heißt, seine Zerfallsgeschwindigkeit ist hinsichtlich seines Einsatzes in der nuklearmedizinischen Diagnostik relativ klein. Die biologische Halbwertszeit wird durch die Geschwindigkeit der Elimination der Substanz aus dem Organismus bestimmt. Sie wurde in verschiedenen Experimenten im tierischen Organismus ermittelt, unter anderem auch an Ziegen. Hier zeigte sich, daß der Eliminationsprozess von Thallium sich aus zwei unabhängig voneinander verlaufenden Komponenten zusammensetzt, die mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ablaufen. So beträgt die biologische Halbwertszeit für die im Myokard gespeicherte Aktivität 4,4 Stunden für einen Anteil von 78 % und 40 Stunden für die restlichen 22 % der gesamten Herzaktivität. Für die Leber entfallen 33 % der in ihr angereicherten Aktivität auf einen Anteil mit 3,8 Stunden und 67 % auf einen Anteil mit 38,3 Stunden biologischer Halbwertszeit. In der Niere belaufen sich die Anteile auf 72 % bzw. 28 % mit einer biologischen Halbwertszeit von 40 Minuten bzw. 140 Stunden. Als biologische Halbwertszeit für die Ganzkörperaktivität ergab sich ein Wert von 24 Stunden (Bradley-Moore et al., 1975).

Aus den damit bekannten Werten für biologische und physikalische Halbwertszeit lassen sich für die einzelnen Organe und für die Ganzkörperaktivität nach der Formel

$$\frac{1}{\text{physikalische HWZ}} + \frac{1}{\text{biologische HWZ}} = \frac{1}{\text{effektive HWZ}}$$

die jeweiligen, zugehörigen, effektiven Halbwertszeiten errechnen, die ein Maß für die tatsächliche Strahlenbelastung darstellen (Henning und Woller, 1974).

Für die oben bereits zitierte Arbeit wurde, in Annäherung an die tatsächlichen Werte, für die einzelnen Organe und auch für die Ganzkörperaktivität zur Dosisbestimmung eine einheitliche effektive Halbwertszeit von 24 Stunden angenommen. Danach ergibt sich für die verschiedenen Organe, unter Berücksichtigung der Verteilung der Gesamtaktivität im Organismus der Ziegen und nach Umrechnung der in den einzelnen Organen gespeicherten Aktivitätsmengen auf menschliche Organgewichte unter der Annahme einer vergleichbaren Aktivitätsverteilung bei Mensch und Tier, für die verschiedenen Organe eine Strahlenbelastung, wie sie Tabelle 5 zeigt.

Organ	Absorbierte Dosis für 201-Tl
Ganzkörper	0,07
Gonaden	0,25
Myokard	0,32
Leber	0,17
Nieren ges.	0,52
Mark	1,1
Rinde	0,26

Tab.5: Strahlenbelastung durch 201-Thallium pro Millicurie injizierte Dosis. Weitere Erläuterungen siehe Text. (Bradley-Moore et al., 1975).

Das kritische Organ im Rahmen der Myokardszintigraphie mit 201-Thallium ist demnach die Niere mit einer Belastung von 0,52 rad pro Millicurie der injizierten Dosis. Aufgrund der besonderen Verteilung der Nierenaktivität von Thallium mit seiner wesentlich stärkeren Anreicherung im Nierenmark im Vergleich zur Nierenrinde, beträgt die Strahlenbelastung des Marks 1,1 rad/mCi gegenüber 0,26 rad/mCi für die Rinde, unter Berücksichtigung der etwa doppelt so großen Masse der Nierenrinde gegenüber dem Mark. Die Gona-

denbelastung beträgt 0,25 rad/mCi, die Ganzkörperbelastung 0,07 rad/mCi (Bradley-Moore et al., 1975).

Zu ähnlichen, wenn auch nicht ganz denselben Ergebnissen führten Untersuchungen an Ratten. Nach Umrechnung der an den Versuchstieren gemessenen Werte auf menschliche Verhältnisse, ergeben sich die in Tabelle 6 dargestellten Werte für die Strahlenbelastung der einzelnen Organe, wobei auch die Quellen der auf ein Organ einwirkenden und von diesem absorbierten Strahlung aufgeschlüsselt wurden. Außerdem wurde auch die Belastung durch die Strahlung berücksichtigt, die aus in einem Organ gespeicherter Aktivität resultiert, die aufgrund ihrer geringen Halbwertsschichtdicke das Organ aber nicht durchdringen kann und in vollem Umfang in ihm selbst absorbiert wird, die damit aber auch in den üblicherweise durch Messungen von außen ermittelten Werten für die Strahlenbelastung nicht enthalten ist. Darüberhinaus wurde analog zu den Untersuchungen mit 201-Thallium auch die Strahlenbelastung bei Verwendung der anderen wichtigen kaliumanalogen Radioisotope 43-Kalium, 129-Cäsium und 81-Rubidium ermittelt.

Die so bei den Untersuchungen an Ratten gewonnenen Ergebnisse weichen im einzelnen von den an Ziegen gewonnenen ab. Dies ist einmal durch Unterschiede in der Methodik bedingt, andrerseits aber wohl auch auf Unterschiede im Metabolismus und damit der Thalliumverteilung im Organismus bei den verschiedenen Tierarten zurückzuführen. Eine weitere Fehlerquelle stellt die Umrechnung der am Tier ermittelten Werte auf die Verhältnisse des menschlichen Organismus dar. So ergab sich für die Strahlenbelastung der Nieren ein etwa 20 % geringerer Wert bei den Ratten, für die des Herzens ein um 40 % kleinerer. Die Gonadendosis war dagegen um etwa 25 % höher, die für den Ganzkörper um etwa 300 %. Im relativen Vergleich der Verhältnisse der Belastung der einzelnen Organe zueinander zeigten sich aber durchaus vergleichbare Werte. So war auch bei den Ratten die Niere das kritische Organ mit der größten, absorbierten Strahlendosis.

Der Vergleich der Strahlenbelastung pro Millicurie der

	Dosis von	Dosis an (rad/mCi) Herz	Nieren	Leber	Lungen	Gonaden	Ganzkörper
201-Tl:	Herz	0,020+ 0,013			0,001		
	Nieren		0,224+ 0,064	0,002			
	Leber	0,002	0,003	0,049+ 0,027	0,002		
	Lungen	0,001			0,021+ 0,005		
	Gonaden					0,120+ 0,025	
	Ganzkörper						0,120+ 0,124
	Andere	0,129	0,098	0,072	0,094	0,151	
	Gesamt	0,17	0,39	0,15	0,12	0,30	0,24
81-Rb:	Gesamt	0,16	0,22	0,14	0,10	0,09	0,08
129-Cs:	Gesamt	0,25	0,23	0,22	0,16	0,21	0,17
43-K :	Gesamt	0,52	0,52	0,53	0,43	0,58	0,60

Tab.6: Strahlenbelastung der kaliumanalogen Isotope für die Myokardszintigraphie in rad/mCi der injizierten Dosis. Mit + markierte Werte bezeichnen die Belastung aus nicht durchdringender Strahlung. Weitere Erläuterungen siehe Text. (Nach Feller und Sodd, 1975).

injizierten Dosis mit der durch die anderen untersuchten Isotope verursachten Belastung fällt zunächst zuungunsten des Thalliums aus. Die Ganzkörperbelastung pro Millicurie ist für 81-Rubidium mit 0,08 rad am geringsten und steigt in der Reihenfolge 129-Cäsium mit 0,17 rad, 201-Thallium mit 0,24 rad und 43-Kalium mit 0,6 rad an (Feller und Sodd, 1975).

Die für die Durchführung der Szintigraphie erforderlichen Dosen betragen für die einzelnen Substanzen aber keineswegs immer 1 Millicurie. So müssen bei Verwendung von 81-Rubidium etwa 4 mCi injiziert werden (Martin et al., 1974), bei Verwendung von 129-Cäsium ebenfalls 3 - 4 mCi (Romhilt et al., 1974), bei 201-Thallium 1 - 2 mCi (Büll et al., 1976) und bei 43-Kalium 0,5 - 1 mCi (Zaret et al., 1973).

Multipliziert man diese jeweils erforderlichen Mengen aber mit der pro Millicurie der injizierten Dosis ermittelten Strahlenbelastung, so wird der scheinbare Nachteil einer hohen Belastung durch 201-Thallium ins Gegenteil verkehrt. Es zeigt sich dann, daß Thallium von diesen vier Substanzen hinsichtlich der Gesamtheit der Organ- und Ganzkörperbelastung insgesamt die niedrigsten Werte aufweist, bezogen auf eine mittlere Thalliumdosis von 1,5 mCi. Lediglich 81-Rubidium führt zu einer geringfügig kleineren Gonaden- und Ganzkörperbelastung und 43-Kalium zu einer dem Thallium vergleichbaren Gonadenbelastung sowie einer etwas geringeren Nierenbelastung. Für 129-Cäsium liegen die Werte, wie auch die übrigen von 81-Rubidium und 43-Kalium, deutlich über denen von 201-Thallium.

Direkte Messungen der Strahlenbelastung am Menschen liegen bisher leider noch nicht vor. Deshalb muß bei der Abschätzung der Vertretbarkeit einer Myokardszintigraphie mit 201-Thallium zur Zeit noch von den an Tieren ermittelten Werten ausgegangen werden. Dieses Vorgehen beinhaltet naturgemäß Fehlerquellen, sowohl durch Unterschiede im Metabolismus von Mensch und Tier, als auch durch die Methoden der Umrechnung der am Tier gewonnenen Ergebnisse auf mensch-

liche Verhältnisse. So sind zahlenmäßig exakte Angaben über die tatsächliche Strahlenbelastung des Patienten nicht möglich. Zumindest die Größenordnung der mit der Untersuchung verbundenen Belastung läßt sich auf diese Weise aber doch mit ausreichender Zuverlässigkeit abschätzen.

Die Injektion von 1,5 mCi 201-Thallium führt nach den oben zitierten Werten für die Belastung pro Millicurie zu einer Ganzkörperbelastung von 0,36 rad und zu einer Gonadenbelastung von 0,45 rad. Die Nieren sind, als kritisches Organ der Methode, einer Belastung von 0,58 rad ausgesetzt. Zum Vergleich seien einige Angaben über die Belastung bei herkömmlichen röntgenologischen und nuklearmedizinischen Verfahren genannt. So beträgt die Gonadenbelastung einer Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule bis 1,0 rad, die einer Urographie bis zu 1,2 rad (Thurn und Bücheler, 1977). Eine Hirnszintigraphie mit 99m-Technetium-Pertechnetat führt, bei einer Dosierung von 10 mCi, zu einer Ganzkörperbelastung von etwa 0,3 rad und zu einer Nierenbelastung von bis zu 1,0 rad (zum Winkel, 1975).

Die mit einer Myokardszintigraphie mit 201-Thallium verbundene Strahlenbelastung liegt damit durchaus in der Größenordnung vergleichbarer, herkömmlicher, mit einer Strahlenexposition verbundener Untersuchungsverfahren. Natürlich muß die Indikation zu ihrer Durchführung, wie bei allen anderen radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren, streng gestellt werden, ist aber von der Seite der Strahlenbelastung durchaus vertretbar. Für die Verwendung von 201-Thallium spricht darüber hinaus die Tatsache, daß es von allen für die Myokardszintigraphie zur Verfügung stehenden kaliumanalogen Radioisotopen hinsichtlich der Summe der Belastungen aller Organe und des Ganzkörpers die günstigsten Bedingungen bietet.

3.4. Pharmakotoxizität

Thallium ist als starkes Gift bekannt. Die Symptome einer Vergiftung mit Thallium sind zum Teil recht charak-

teristisch. Nach der nur bei oraler Aufnahme zu beobachtenden initialen Übelkeit mit Erbrechen und einer 3 bis 4 Tage dauernden, hartnäckigen Obstipation, kommt es als Frühsymptomatik zu einer akuten Diarrhoe mit Übelkeit und Erbrechen. Dies kann begleitet sein von einer Glossitis, Myokarditis, Akrocyanose und Somnolenz bis zur zentralen Lähmung.

Ab der 2. Woche nach der Aufnahme kommt es zu zunehmender Tachykardie und Hypertonie. Charakteristisch ist eine ausgeprägte Polyneuropathie und Hyperästhesie, besonders der distalen Teile der unteren Extremitäten, die so stark sein kann, daß der Patient die Bettdecke nicht mehr auf den Füßen erträgt. Damit verbunden, aber auch als eigenständiges Symptom, leiden die Patienten an Schlaflosigkeit. Weitere charakteristische Symptome sind die typischerweise am 13. Tag auftretende, generalisierte Alopezie und eine ebenfalls typische Verfärbung der Haare in Wurzelnähe. Als weitere Symptome können Hyperthermie, Mydriasis und eine Amyloidose der Haut auftreten. Als Spätfolgen sind irreversible Amaurose durch Optikusatrophie und Lähmungen sowie psychische Störungen möglich. (Moeschlin, 1972).

Naturgemäß können keine am Menschen gewonnenen, experimentellen Daten über toxisch wirksame Dosen von Thallium vorliegen. Die Beurteilung der Toxizität von Thallium basiert daher auf Untersuchungen an Tieren und auf der Auswertung von akzidentiellen Intoxikationen beim Menschen. Die aus Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse schwanken dabei etwas in Abhängigkeit von der untersuchten Tierart und von den äußeren Bedingungen der Untersuchung, insbesondere davon, ob das Thallium, im Sinne einer akuten Intoxikation, in einer einmaligen Dosis, oder analog einer chronischen Giftexposition regelmäßig über einen längeren Zeitraum gegeben wird. So variieren die Angaben über die in 50 % der Fälle akut zum Tode führende Dosis (LD 50) zwischen 13 - 19 mg/kg bei Ratten (Christensen, 1972), 16 - 19 mg/kg bei Mäusen (Tichonova, 1967) und 24 - 27 mg/kg ebenfalls an Mäusen (Christensen, 1972). Auch die

Dosis, die eben noch meßbare Effekte hervorruft, schwankt zwischen 0,2 mg/kg am Kaninchen bei einer täglichen Gabe über 3 - 6 Monate und 0,5 - 1 mg/kg an der Maus bei sechsmaliger Gabe innerhalb von 2 Wochen (Tichonova, 1967). Auch hier gelten natürlich die bereits oben erwähnten Probleme der Übertragung von am Tier gewonnenen Ergebnissen auf den Menschen. Die für den Menschen gültige LD 50 wird mit etwa 10 - 15 mg/kg angegeben (Moeschlin, 1972). Dieser Wert spiegelt auch die bei der Auswertung akzidentieller Vergiftungen von Menschen gewonnenen Daten über die dabei aufgenommenen Dosen wieder (Bank et al., 1972).

Die für die Myokardszintigraphie gebräuchlichen, wässrigen Lösungen des 201-Thalliums enthalten als unvermeidliche Verunreinigung durch den Herstellungsprozess eine gewisse Menge an natürlichem, nicht radioaktivem, stabilem Thallium aus dem Target. Durch empfindliche Kontrollen ist aber sichergestellt, daß diese bei den für die nuklearmedizinische Diagnostik verwendeten Präparaten, stets weniger als 2 ug pro Milliliter der fertigen Injektionslösung beträgt, welche wiederum auf eine Aktivität von 1 mCi/ml zum Kalibrierungszeitpunkt eingestellt ist (New England Nuclear, 1976 und Philips-Duphar, 1974). Damit werden bei der Verwendung von durchschnittlich 1,5 mCi 201-Thallium pro Untersuchung unter 3 ug stabiles Thallium mitinjiziert. Diese Menge liegt aber um einen Faktor von $4,6 \times 10^3$ unter der tierexperimentell ermittelten, minimal toxischen Dosis von 0,2 mg/kg, bei deren Bewertung aber die Auswirkungen der großen Kumulationsneigung des Thalliums, insbesondere bei der in diesem Versuch benutzten, längerfristigen Gabe über Monate, gegen die Gefährdung durch eine einmalige Gabe abgegrenzt werden müssen. Sogar um einen Faktor von $2,3 \times 10^5$ liegt sie unter der für den Menschen angegebenen LD 50 von 10 mg/kg, bezogen auf ein mittleres Körpergewicht von 70 kg.

Darüber hinaus ist der Mensch in seiner Umwelt auch immer einer natürlichen Thalliumexposition unterworfen. Der daraus resultierende Thalliumgehalt des Gewebes be-

trägt zwischen 0,15 und 29,5 ng pro Gramm des Gewebes. Dies entspricht, gerechnet auf ein Körpergewicht von 70 kg, einem Gesamtthalliumgehalt des menschlichen Körpers von 10 bis 2 000 ug (Weinig und Zink, 1967). Wird diesen Zahlen die Belastung des Patienten durch eine Myokardszintigraphie mit 201-Thallium in Höhe von gerade 3 ug pro Untersuchung gegenübergestellt, so wird deutlich, daß toxische Auswirkungen bei der Injektion von so geringen Mengen nicht zu erwarten sind.

Auch von dem injizierten, radioaktiven 201-Thallium geht keine toxikologische Gefährdung aus. Die für den Einsatz am Patienten verfügbaren Präparationen des Isotops weisen eine hohe spezifische Aktivität von über 500 mCi/mg 201-Tl auf (New England Nuclear, 1976 und Philips-Duphar, 1974). Damit werden bei einer Untersuchung insgesamt weniger als 3 mg radioaktives 201-Thallium injiziert. Diese Zahl erscheint zunächst hoch, jedoch beziehen sich die oben aufgeführten Werte für die toxisch wirksamen Dosen des Thalliums auf die biologische Halbwertszeit der natürlichen Substanz im menschlichen Organismus von 14 Tagen (Forth et al., 1975), werden also stark durch die erhebliche Kumulationsneigung der Substanz geprägt. Demgegenüber hat das radioaktive 201-Thallium im Organismus eine effektive Halbwertszeit von nur 24 Stunden (Bradley-Moore et al., 1975) und verschwindet aufgrund seiner radioaktiven Eigenschaft bald ganz aus dem Gewebe. Das bei seinem Zerfall aber entstehende, wiederum stabile Quecksilber, ist für den Menschen nur in einem geringeren Ausmaß toxisch, als dies für Thallium zutrifft (Zitko, 1975).

Als weitere herstellungstechnisch bedingte Verunreinigungen sind eine Reihe anderer Elemente beschrieben. So enthält 1 ml der Injektionslösung etwa 60 ug Kalzium, 6 ug Kupfer, unter 2 ug Bor und Nickel, 1 ug Magnesium, Eisen, Aluminium, Silber und Molybdän (Lebowitz et al., 1975).

Bei einem Teil dieser Substanzen handelt es sich um Spurenelemente, die dem Organismus täglich in einem gewissen Mindestumfang zur Verfügung stehen müssen. So be-

trägt der Tagesbedarf eines Menschen an Kalzium 400 - 800 mg, der an Kupfer 1 - 2 mg, an Nickel 0,3 - 0,5 mg, an Magnesium 300 - 400 mg, an Eisen 1 mg und an Mangan 3 - 9 mg, ist also wesentlich höher, als die mit der Injektion der Lösung zugeführte Menge, die für diese Substanzen jeweils nur einige Mikrogramm beträgt. Aluminium ist zwar kein Spurenelement, seine normale tägliche Aufnahme mit der Nahrung beträgt aber 10 - 100 mg gegenüber 1 ug/ml in der Injektionslösung.

Für die übrigen Elemente, also für Bor, Titan, Vanadium, Silizium, Silber und Molybdän sind toxische Wirkungen nur für einige Verbindungen, nicht aber für die Elemente selbst bekannt. Zudem handelt es sich bei diesen Verbindungen zumeist um inhalationstoxische Substanzen. Ihre Giftigkeit können diese Elemente also nur in einer Form und bei einer Expositionsart entfalten, wie sie beide in diesem speziellen Fall nicht vorkommen (Bersin, 1963, Braun und Dönhardt, 1970, Buddecke 1974, Ludewig und Lohs, 1971, Moeschlin 1972 und Wirth et al., 1971).

Darüber hinaus sind weitere Inhaltsstoffe der Lösung nicht bekannt. Insbesondere benötigt 201-Thallium keinen Träger, der aus toxikologischer Sicht ebenfalls betrachtet werden müsste (Lebowitz et al., 1975).

Insgesamt kann damit allen Bestandteilen der Injektionslösung toxikologische Unbedenklichkeit bescheinigt werden. Auch von dieser Seite steht damit einem Einsatz der Substanz am Patienten nichts im Wege.

4. MATERIALIEN UND METHODEN

4.1. Patientengut

Bis Ende Januar 1978 wurden von insgesamt 42 männlichen Patienten Thalliumszintigramme angefertigt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung erstreckte sich das Alter dieser Patienten über einen Bereich von 35 bis 65 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren. Alle wurden sie zur stationären Abklärung einer möglichen koronaren Herzerkrankung in die Klinik eingewiesen. Von diesen 42 Patienten hatten 10 einen unauffälligen koronarangiographischen Befund oder so geringgradige Veränderungen, daß hämodynamische Auswirkungen dieser Veränderungen nicht angenommen werden konnten. Bei 31 Patienten konnte angiographisch eine stenosierende koronare Herzerkrankung gesichert werden, davon hatten 14 einen Myokardinfarkt durchgemacht, bei 17 Patienten war es noch nicht zum Infarkt gekommen. Ein Patient wies eine Koronaranomalie auf.

4.2. Nichtinvasive Methoden

Neben einer eingehenden klinisch-physikalischen Untersuchung wurden bei allen 42 Patienten die üblichen nichtinvasiven Diagnostikverfahren genutzt, insbesondere wurden eine standardmäßige 12-Kanal-EKG-Ableitung in Ruhe, die üblichen klinisch-chemischen Untersuchungen und eine Herzfernaufnahme durchgeführt. Ein Teil der Patienten wurde auch einer Echokardiographie unterzogen.

4.3. Invasive Methoden

Alle Patienten wurden nach der Judkins-Technik angiographiert und die Koronararterien dabei jeweils in mindestens 2 Ebenen dargestellt. Von den meisten wurde auch eine Ventrikulographie in 30^{o} RAO angefertigt.

4.4. Szintigraphie

4.4.1. Vorbereitung

Die Szintigraphie wurde in den meisten Fällen einige Tage vor der Angiographie durchgeführt, in einigen wenigen Fällen auch erst danach. Medikamente, die unter Umständen zu einer Beeinflussung der Aufnahme von Thallium ins Myokard hätten führen können, wurden, sofern es der Zustand der Patienten zuließ, zu einem ausreichend frühen Zeitpunkt vor der Untersuchung abgesetzt. Dies betraf vor allem Digitalis, Betablocker und Diuretika, für die inzwischen eine Beeinflussung der Thalliumaufnahme ins Herzmuskelgewebe auch nachgewiesen, wenn auch noch nicht abschließend quantifiziert werden konnte (Bossuyt und Jonckheer, 1978, Costin und Zaret, 1976, Hamilton et al., 1978, Schelbert et al., 1977). Für Digitalis war dieses Vorgehen nicht zuletzt auch deshalb erforderlich, um eine Verfälschung der EKG-Ergebnisse durch das Medikament auszuschließen. Aus dem gleichen Grund wurde auch besonders auf eventuell durch Langzeitgabe von Diuretika bedingte Elektrolytverschiebungen geachtet und diese, wenn nötig, vorher ausgeglichen (Meyer-Hofmann und Kantschew, 1973).

Um einmal die maximale Anreicherung von Thallium im Myokard zu vergrößern und zum anderen auch nicht nur die durch Infarkte bedingten Narbengebiete, sondern auch durch Stenosen der Koronargefäße verursachte Minderperfusionen erkennen zu können, wurden die Patienten vor der Injektion des Tracers einer Belastung unterzogen (Hamilton et al., 1977 und Lichte 1977). Diese Belastung erfolgte nach dem Ergostaseprinzip am Fahrradergometer in halbsitzender Position. Für das Ausmaß der Belastung wurden keine absoluten Richtlinien herangezogen. Vielmehr wurde sie dem jeweiligen Leistungsvermögen der einzelnen Patienten individuell angepaßt. Meistens wurde dazu auf einer Belastungsstufe von 50 Watt begonnen und anschließend um jeweils 25 Watt gesteigert, wobei jede Belastungsstufe für 4 Minuten beibehalten wurde.

Die Belastung wurde fortgesetzt bis zum Erreichen eindeutiger Abbruchkriterien, als solche wurden bestimmt das Auftreten von Kammerendteilveränderungen, Rhythmusstörungen, eindeutiger Angina pectoris oder Belastungshypertonie, oder bis zum Erreichen der altersentsprechenden Ausbelastungsherzfrequenz. Während der gesamten Dauer der Belastung waren die Patienten unter ständiger Kontrolle des Blutdruckes und fortlaufender EKG-Überwachung über einen 6-Kanal-Monitor durch einen Kardiologen. 1 Minute vor Beendigung der Belastung wurden auf der maximalen Belastungsstufe 1 bis 1,5 mCi 201-Thallium als klare, wässrige Lösung in Form von Thalliumchlorid intravenös injiziert (Firma New England Nuclear, North Billerica, USA). Die Injektion erfolgte, wie schon die Belastung, ebenfalls in halbsitzender Position des Patienten. Dadurch soll im Vergleich zur Injektion im Liegen, die Thalliumanreicherung in der Leber vermindert werden (Lichte et al., 1976). Anschließend wurden die Patienten zur Szintigraphie in die Nuklearmedizinische Abteilung gebracht.

4.4.2. Durchführung der Szintigraphie

Von jedem Patienten wurden Szintigramme in insgesamt 5 verschiedenen Projektionsebenen angefertigt, und zwar, wie auch in Abbildung 1 dargestellt, in 30^{o} RAO, anterior-posterior, 30^{o} LAO, 45^{o} LAO und 90^{o} links-lateral (Büll et al., 1976).

Die Notwendigkeit zur Anfertigung so vieler verschiedener Ebenen ist durch Phantomstudien belegt. Während größere Speicherdefekte noch in jeder der angefertigten Projektionen erkannt werden können, ist es besonders für das Erkennen kleinerer Ausfälle unbedingt erforderlich, die Region des Defektes randständig abzubilden, um seine Verdeckung durch sich darüber projezierende Anteile normal speichernden Myokardgewebes zu vermeiden. Nur unter diesen Bedingungen können auch noch relativ kleine Speicherdefekte mit ausreichender Sicherheit erkannt werden, dann aber nicht

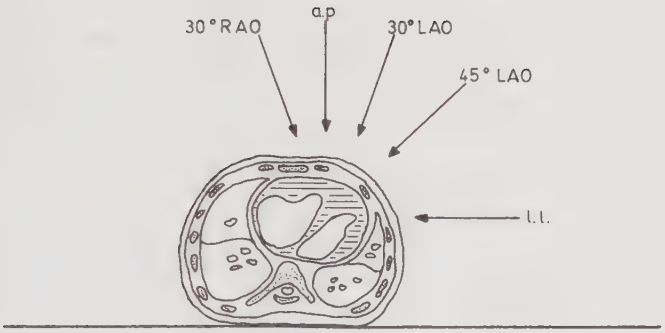


Abb. 1: Projektionsebenen für die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium (nach Botti et al., 1973, modifiziert nach Büll et al., 1976).

mehr in allen angefertigten Projektionen, sondern nur in den für die Darstellung des jeweiligen Defektes günstig gelegenen, in denen der den Defekt aufweisende Myokardanteil möglichst genau senkrecht zur registrierten Ebene bzw. zur Kollimatorebene verläuft, wodurch er randständig und frei von Oberlagerungen abgebildet werden kann (Cook et al., 1976).

Die ersten 4 Projektionen in der oben angeführten Reihenfolge wurden jeweils in Rückenlage des Patienten durchgeführt, die links-seitliche in Rechtsseitenlage des Patienten. Verwendet wurde hierzu eine Picker-Dyna Szintillationskamera des Typs 4/15 mit einem hochauflösenden Parallelloch-Niedrigenergiekollimator. Der Impulshöhenanalysator wurde auf 75 keV abgeglichen, bei einer Fensterbreite von 25 %. Dies ermöglichte die Erfassung des gesamten Quecksilber-Röntgenspektrums von 69 - 80 keV und so aufgrund der hohen Intensität dieser Strahlung die kürzest möglichen Aufnahmezeiten. Diese Verringerung der Aufnahmezeit ergibt gegen-

über den deutlich längeren Aufnahmezeiten bei Verwendung der Gammastrahlung des Thalliums selbst eine wesentliche Verminderung der Mitregistrierung der hochenergetischen Störstrahlung aus Verunreinigungen durch 202-Thallium und macht die Verwendung eines hochauflösenden Niedrigenergiekollimators weniger problematisch (Groch und Lewis, 1976).

Als Vorwahl wurde eine Impulsrate von 2 000 Impulsen pro cm^2 im Maximum eingegeben. Dies ergab Gesamtimpulszahlen von 500 000 - 1 000 000 je angefertigter Ebene und eine Impulszahl im Maximum von 100 - 250 pro Bildpunkt bei Aufnahmezeiten von 3 - 7 Minuten je Projektion.

Aufgrund der räumlichen Trennung von Kardiologie und Nuklearmedizin wäre es nicht immer möglich gewesen, mit den Aufnahmen zum optimalen Zeitpunkt, 10 Minuten nach der Injektion, zu beginnen. Deshalb wurde der Untersuchungsbeginn einheitlich für alle Szintigraphien auf 15 Minuten nach der Injektion festgelegt. Zusammen mit den Aufnahmezeiten von größtenfalls 7 Minuten pro Ebene und unter Berücksichtigung der für die Umlagerung und Neueinstellung der Kollimatorpositionen für jede neue Ebene erforderlichen Zeit war es so dennoch möglich, die Serie von 5 Aufnahmen pro Patient innerhalb von höchstens 1 Stunde nach der Injektion und damit noch vor dem Einsetzen einer nennenswerten Redistribution abzuschließen (Hör et al., 1977).

Die Aufnahmen wurden auf Einzelfilmen vom Schirm der Szintillationskamera gewonnen. Da aber diese Art der Darstellung hinsichtlich der Detailerkennbarkeit besonders bei kleineren Defekten bei der insgesamt nicht allzu hohen Myokardaffinität von 201-Thallium nur sehr bedingt geeignet ist (Lichte, 1977), wurden die Aufnahmedaten gleichzeitig auf einem Rechnersystem abgespeichert. Hierzu diente ein Digitalrechner vom Typ PDP 11/20 der Firma Digital Equipment Corporation mit angeschlossenem Einzelplattenlaufwerk RK 01, einem Teletype-Drucker und einem Speicheroszilloskop VT 01. Um eine möglichst hohe Auflösung zu erreichen, wurde eine sehr feine Matrix mit 128 x 128 Bildpunkten verwendet.

Bei einem Teil der Untersuchungen wurden die Aufnahmen über ein Brattle-Gate in Abhängigkeit von der R-Zacke eines simultan abgeleiteten Elektrokardiogramms getriggert, unter der Vorstellung, dadurch wegen der Ausschaltung der Bewegungsunschärfe, hervorgerufen durch das Schlagen des Herzens, aussagekräftigere Szintigramme zu erhalten. Um bei diesem Vorgehen aber trotzdem den Untersuchungen ohne Triggerung vergleichbare Impulsraten zu erhalten, hätten die Aufnahmezeiten um ein Vielfaches verlängert werden müssen. Dies war aber wegen des durch die Redistribution des Thalliums für die Aufnahmeerstellung vorgegebenen Zeitraumes, in dem die Aufnahmen abgeschlossen sein müssen, um Fehlinterpretationen nach Möglichkeit zu vermeiden, nicht durchführbar. Selbst unter der maximal vertretbaren Ausdehnung der Aufnahmedauer für eine Projektionsebene auf 10 Minuten, ergaben sich bei den getriggerten Aufnahmen nur Gesamtimpulszahlen von 25 000 - 50 000 je Ebene und eine Impulszahl im Maximum von lediglich 20 - 50. Unter diesen Bedingungen aber konnte eine Verbesserung der Darstellung und der Auflösung bei den getriggerten Aufnahmen gegenüber den ohne Triggerung angefertigten nicht festgestellt werden.

4.5. Auswertung

Für die Auswertung wurden die auf Einzelmagnetplatten gespeicherten Aufnahmen vom verwendeten Aufnahmerechner auf ein anderes Rechnersystem überspielt. Dabei handelte es sich ebenfalls um einen Digital-Equipment-Corporation-Rechner, aber vom Typ 11/40 mit einem Plattenstapellaufwerk RP 01. Abbildung 2 zeigt ein vereinfachtes Schema der gesamten verwendeten technischen Einrichtungen für die Szintigraphie und für die Auswertung der Szintigramme.

Diese Oberspielung war zum einen erforderlich, weil die Speicherkapazität der Einzelplatten des Aufnahmerechners nur die Aufzeichnung einer sehr beschränkten Anzahl von Patienten zuließ, und weil zum anderen vor allem auch die Kernspeicherkapazität dieses Rechners für die beabsichtigte

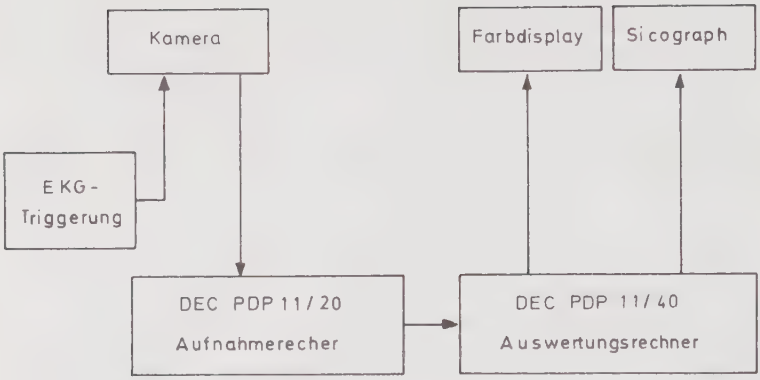


Abb. 2: Vereinfachte schematische Darstellung der für die Szintigraphie und die Auswertung verwendeten technischen Einrichtungen.

Auswertung nicht ausreichte.

Die Aufnahmedaten wurden dann zunächst einer Neunpunktglättung unterzogen, um statistische Bildfehler zu vermindern. Weitere Veränderungen der Originaldaten wurden nicht vorgenommen, um durch den Auswertungsprozeß bedingte Artefakte auszuschließen.

Anschließend bestimmte der Auswertungsrechner für jeden der 128 x 128 Bildpunkte der verwendeten Aufnahmematrix die in ihm registrierte Impulszahl. Die maximale, so ermittelte Impulszahl wurde dann gleich 100 % gesetzt, die minimale gleich 0 %, dazwischen liegende Werte wurden insgesamt 16 verschiedenen, gleichmäßig abgestuften Impulsstärkebereichen zugeordnet. Diese 16 Impulsstärken wurden auf einem Conrac-Farbdisplay dargestellt, wobei jedem dieser Impulsbereiche eine bestimmte Farbe zugeordnet wurde. Da der Umfang dieser einzelnen Impulsstärkebereiche aber bekannt war,

er betrug jeweils 6,25 %, war es auf diese Weise möglich, einen eventuell vorhandenen Speicherdefekt nicht nur zu erkennen, sondern auch das Ausmaß der Speicherungsminderung mit einiger Genauigkeit anzugeben. Wenn so auch nicht absolute Werte für den Grad eines Speicherausfalls ermittelt werden konnten, so ließ dieses Verfahren doch eine zumindest semiquantitative Auswertung der Szintigramme zu, wobei die Genauigkeit der Methode durch die Abstände bzw. Umfänge der einzelnen Farbabstufungen bestimmt wurde. Diese Möglichkeit zur Quantifizierung eines Defekts wird aber erst durch die Auswertung mittels eines Rechnersystems eröffnet, die somit neben der Verbesserung der Detailerkennbarkeit einen weiteren wesentlichen Vorteil gegenüber einer alleinigen Auswertung der Originalfilme bietet.

Nun kann aber nicht jeder Speicherungsminderung im Bereich des Myokards immer gleich eine pathologische Bedeutung zugemessen werden. Vielmehr variiert die Anreicherung von Thallium im Herzmuskel auch bei herzgesunden Patienten innerhalb eines gewissen Bereichs. So konnte gezeigt werden, daß ein Abfall der regionalen Thalliumaktivität um bis zu 20 % gegenüber der maximalen im Herz registrierten Aktivität möglich ist, ohne daß dem irgend eine pathologische Bedeutung zukommt (Büll et al., 1976).

Deshalb wurden Minderungen der Aufnahme von Thallium durch das Myokard bei der Auswertung der Szintigraphien für diese Studie erst dann in Zusammenhang mit einem pathologischen Befund am Herzen gebracht, wenn ein Abfall um wenigstens 25 % gegenüber der in der direkten Umgebung des Defekts gespeicherten Aktivität oder eine Minderung um mindestens 50 % gegenüber der maximalen im Herz gespeicherten Aktivität nachgewiesen wurde. Dies entspricht in der Darstellung auf dem Bildschirm einem Abfall um wenigstens 4 bzw. 8 Farbstufen. Erst wenn diese Bedingungen vorlagen, wurde also ein Infarkt oder eine poststenotische Minderperfusion im Szintigramm angenommen. Damit reichte aber auch die Genauigkeit der Methode mit einem Abstand der einzelnen Farbabstufungen von etwas mehr als 6 % bei weitem für eine eindeutige Diag-

nosestellung aus. Absolute Werte sind hierzu gar nicht unbedingt erforderlich, da sie bei dem doch recht großen Ausmaß der Veränderungen bei pathologischem Ausfall der Untersuchung eine wesentliche Verbesserung der Aussagemöglichkeiten wohl kaum zur Folge hätten.

Für die Auswertung wurde das linksventrikuläre Myokard in fünf szintigraphische Segmente eingeteilt: anterior, septal, apikal, inferior und posterolateral. Abbildung 3 gibt einen Oberblick über die Lage dieser Segmente und ihre Darstellung in den drei wichtigsten Projektionsebenen anterior-posterior, 45^{o} LAO und links-lateral sowie über den Verlauf der Koronararterien in eben diesen Projektionen. Danach erfolgt die Versorgung des anterioren und septalen Segments durch den Ramus interventrikularis anterior der Arteria coronaria sinistra (LAD) und seine großen Seitenäste, die Diagonal- und Septaläste. Das posterolaterale Segment wird durch den Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra (LCX) versorgt, das inferiore durch die Arteria coronaria dextra (RCA). Im Bereich des apikalen Segments überschneiden sich die Versorgungsgebiete der Arteria coronaria dextra und des Ramus interventrikularis anterior, so daß Veränderungen in diesem Bereich je nach korrespondierenden Veränderungen im inferioren oder anterioren bzw. septalen Segment einem dieser beiden Gefäße zugeordnet werden müssen (McLaughlin et al., 1977 und Pohost und Strauss, 1976).

Diese szintigraphische Einteilung des linksventrikulären Myokards ist gegenüber seiner anatomischen Einteilung etwas vereinfacht, da sie sich nur nach der Zuordnung der Segmente zu den Versorgungsgebieten der einzelnen Koronararterien, nicht aber nach anatomisch-topographischen Gesichtspunkten richtet. Deshalb sind diese beiden Nomenklaturen auch nicht ohne weiteres direkt vergleichbar. So umfaßt das szintigraphisch als anterior bezeichnete Segment nicht nur die eigentliche Vorderwand, sondern auch noch einen Teil der Seitenwand, also der freien Wand des linken Ventrikels sowie den anteroseptalen Obergang. Das posterolaterale Segment entspricht im wesentlichen dem nicht dem anterioren Segment

6. DISKUSSION

Jede neue Methode muß sich in Bezug auf ihre Anwendbarkeit und ihre Aussagemöglichkeiten zunächst an den bereits bestehenden, erprobten und bewährten Verfahren messen lassen.

Zum einen ist die Durchführbarkeit einer Methode im Rahmen des klinischen Routinebetriebes von Interesse. Für die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium ergeben sich hier keine allzugroßen Probleme. Benötigt wird einmal eine Einrichtung zur quantifizierten Belastung der Patienten unter ständiger Oberwachung der Herzfunktionen durch ein Elektrokardiogramm, wie sie aber in jeder kardiologischen Abteilung verfügbar ist. Probleme ergeben sich hier nicht von der technischen Seite, sondern, wenn überhaupt, von der personellen. Die Belastung des Patienten vor der Injektion des Tracers muß, um die Aussagemöglichkeiten der Methode ausschöpfen zu können, möglichst hoch sein. Der Patient muß dabei unbedingt so weit belastet sein, daß eine eventuell vorhandene Strömungsbehinderung sich hämodynamisch auch auszuwirken beginnt. Dazu ist es aber erforderlich, die Belastung bis zum Auftreten von eindeutigen, ischämiebedingten Veränderungen im Elektrokardiogramm oder bis zum Erreichen der altersentsprechenden Ausbelastungsherzfrequenz fortzusetzen (Hamilton et al., 1977 und Lichte, 1977). Damit wird aber in potentiell gefährliche Bereiche vorgestoßen, insbesondere kann es unter Umständen zur Ausbildung von Rhythmusstörungen kommen, auch in ihrer gefährlichsten Form, dem Kammerflimmern (Lang, 1976). Deshalb sollte diese Belastung nur von einem qualifizierten Kardiologen vorgenommen werden, der die Anzeichen einer solchen Störung möglichst früh erkennen kann und auch dann nur, wenn die entsprechenden Gegenmaßnahmen gewährleistet sind, wenn also insbesondere die Möglichkeit zur Kardioversion gegeben ist. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten sind Zwischenfälle dieser Art zwar niemals vorgekommen, trotzdem darf die mögliche Gefährdung der Patienten in dieser Phase der Untersuchung nicht unterschätzt werden.

Ein weiteres Problem ergibt sich unter Umständen von der Seite des Patienten selbst. Dieser muß vor und auch während der Belastung durch den ausführenden Arzt ausreichend motiviert werden, die Belastung durchzustehen, bis die oben angeführten Abbruchkriterien auch tatsächlich erreicht sind. Ein vorzeitiges Abbrechen der Belastung wegen Erschöpfung oder aus Furcht vor dem Einsetzen von Angina pectoris sollte nach Möglichkeit vermieden werden, da dann die in der Methode ruhenden Möglichkeiten nicht voll ausgeschöpft würden.

Eine mehr organisatorische Schwierigkeit liegt in den biokinetischen Eigenschaften des Thalliums begründet. Durch die nach Beendigung der Belastung sehr schnell einsetzende Redistribution und wegen der aus Strahlenschutzgründen nicht beliebig steigerbaren Dosierung, ist der Zeitraum, in dem optimale Aufnahmen gewonnen werden können, vorgegeben und muß zur Vermeidung von Fehlinterpretationen besonders bei Patienten mit nicht infarktbedingten Minderperfusionen auch eingehalten werden (Hör et al., 1977). Da die für die Erstellung einer Aufnahme erforderliche Zeit aber durch die strahlungsphysikalischen Eigenschaften der Substanz ebenfalls vorgegeben ist und ohne eine, andererseits aber nicht vertretbare Dosissteigerung auch nicht verkürzt werden kann, wenn nicht qualitative Einbußen in Kauf genommen werden wollen, muß mit der Durchführung der Szintigraphie möglichst bald nach dem Ende der Belastung begonnen werden, also möglichst sofort mit dem Abschluß der initialen Verteilung des Thalliums 10 Minuten nach der Injektion (Bradley-Moore et al., 1975). Dazu wäre es aber eigentlich erforderlich, die Belastung im gleichen Raum durchzuführen, wie die anschließende Szintigraphie. Wo dies, wie auch in dieser Untersuchung, nicht möglich ist, muß dafür dann ein raschest möglicher Transport des Patienten von der einen Einrichtung zur anderen sichergestellt sein. Von der Seite der Handhabung der Substanz selbst ergeben sich dagegen, aufgrund ihrer günstigen Halbwertszeit, keine Schwierigkeiten.

Die Durchführung der eigentlichen Szintigraphie dürfte ebenfalls kaum Probleme bereiten. Als technische Voraussetzung sind lediglich eine Szintillationskamera mit einem Vielzweck-Parallelloch-Niedrigenergiekollimator und ein geeignetes Datenverarbeitungssystem erforderlich. Günstig ist eine nicht zu alte Kamera, da frühere Modelle die anfallende, niederenergetische Strahlung weniger gut zu verarbeiten vermögen. Spezielle, an die Methode angepaßte Einrichtungen oder Veränderungen werden nicht benötigt. Es ist auch nicht erforderlich, die Aufnahmen über ein simultan abgeleitetes Elektrokardiogramm zu triggern. Damit reichen die heute in jeder nuklearmedizinischen Abteilung schon vorhandenen Geräte aber für die Durchführung dieser Untersuchung vollständig aus (Logic und Wagner, 1976).

Der andere wesentliche Gesichtspunkt ist die Zuverlässigkeit einer Methode. Als Vergleichsmaßstab kann in diesem Fall nur die Koronarangiographie dienen. Sie erlaubt als einziges Verfahren eine direkte und damit, zumindest innerhalb eines gewissen Rahmens, auch objektive Beurteilung der an den Koronararterien vorhandenen Veränderungen, ist jedoch auch nicht ganz unproblematisch. Schwierigkeiten ergeben sich einmal bei der Quantifizierung der erkannten Veränderungen und damit auch bei der Abschätzung ihrer hämodynamischen Auswirkungen. So gibt es Patienten, bei denen trotz signifikanter Koronararterienstenosen von 75 % und mehr der nach der Xenon-Auswaschmethode bestimmte, persistierende Blutfluß noch vollkommen normale, Patienten mit freien Gefäßen vergleichbare oder nur um ein nicht signifikantes Ausmaß verminderte Werte erreicht (Lichtlen, 1977). Zum anderen erlaubt es die Koronarangiographie nur, an den größeren Gefäßen lokalisierte Veränderungen zu erkennen. Veränderungen der myokardialen Mikrozirkulation vermag sie dagegen nicht aufzudecken (Felix et al., 1974). Darüber hinaus ist die Methode auch nicht frei von, zum Teil doch recht schwerwiegenden, Nebenwirkungen. Bei einer großen Studie, in der in 173 Abteilungen zusammen fast 47 000 Patienten koronarangiographiert wurden, traten bei 1,3 % aller

Patienten solche gravierenden Komplikationen auf. So erlitten 0,61 % während der Untersuchung einen Myokardinfarkt, 0,23 % eine zerebrale Embolie und 0,45 % oder 209 der Patienten starben gar während der Untersuchung. Dazu kam noch eine ganze Reihe anderer Komplikationen, wie Kammerflimmern, Thrombosen, Blutungen und die Ausbildung eines Pseudoaneurysmas und seltener ein akutes Nierenversagen, eine Embolie der Arteria centralis retinae, Milzinfarzierung, Perforation und Dissektion der Aorta abdominalis, Infektionen, Septikämie und mehr (Adams et al., 1973). Demgegenüber sind für die Thalliumszintigraphie Nachteile dieser Art bisher nicht bekannt geworden.

Außer mit der Koronarangiographie wurden die szintigraphischen Ergebnisse aber auch noch mit dem Belastungselektrokardiogramm verglichen und auch das Bestehen von Angina pectoris berücksichtigt.

Für die quantitative, rechnerische Bestimmung der Zuverlässigkeit der szintigraphischen Aussagen wurden dann zwei Größen herangezogen. Zum einen war dies die Sensitivität der Methode. Sie stellt ein Maß für die Fähigkeit eines Verfahrens dar, alle tatsächlich vorhandenen Veränderungen auch zu erkennen. In diesem Fall wurde sie also bestimmt als Verhältnis der Anzahl der Patienten, die sowohl ein pathologisches Szintigramm bzw. Elektrokardiogramm oder Angina pectoris, als auch eine pathologische Koronarangiographie hatten, zur Gesamtzahl aller Patienten mit einem pathologischen Angiogramm. Rechnerisch ermittelt wird sie nach der Formel

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive} \times 100}{\text{richtig positive} + \text{falsch negative}}$$

und in Prozent angegeben. Eine gute Sensitivität schließt also das Vorhandensein einer Vielzahl falsch negativer Befunde aus.

Die andere wichtige Bezugsgröße ist die Spezifität. Sie gibt die Fähigkeit einer Methode an, Veränderungen nur dann als pathologisch zu erkennen, wenn sie auf eine ganz bestimmte, vorher zu definierende Ursache zurückzuführen sind. Für eine gute Spezifität dürfen also nur möglichst wenige, gleichartige, aber auf eine andere als die definierte Ursache zurückzuführende Veränderungen, also falsch positive Befunde vorhanden sein. Bestimmt wird sie nach der Formel

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negative} \times 100}{\text{richtig negative} + \text{falsch positive}}$$

und ebenfalls in Prozent angegeben. In diesem Fall repräsentiert sie also das Verhältnis der Patienten mit negativem Szintigramm oder Elektrokardiogramm bzw. ohne Angina pectoris und zugleich freien Herzkranzgefäßen zur Gesamtzahl aller Patienten mit negativer Koronarangiographie (Nacke und Gerdel, 1975).

In Tabelle 13 sind alle Befunde, die bei den 42 Patienten erhoben wurden, noch einmal zusammengefaßt unter dem Gesichtspunkt ihres Ausfalls im Vergleich zur Koronarangiographie. Aus den dort zusammengestellten Zahlen lassen sich dann sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität der drei zum Vergleich stehenden Methoden in der oben angegebenen Weise errechnen.

Von den insgesamt 31 Patienten, bei denen eine Koronarstenose mit oder auch ohne Infarkt nachgewiesen wurde, hatten 28 im Szintigramm ein Ergebnis, das voll dem koronarangiographischen Befund entsprach. Von den 3 als falsch negativ bezeichneten Patienten hatten 2 ein normales Szintigramm bei signifikanter Koronarstenose, 1 wies ein zusätzliches, der Koronarangiographie nicht entsprechendes Segment mit verminderter Speicherung auf. Unabhängig von der Art der Abweichung des szintigraphischen Befundes vom koronarangiographisch ermittelten müssen alle diese 3 Patienten für die Berechnung der Sensitivität aber, in Bezug auf die Koronarangiographie, als falsch negativ bezeichnet werden, da der

Gesamt 42	Szintigraphie	Elektrokardiographie	Angina pectoris
Koronare Herzerkrankung 31	Sensitivität r.p. 28 f.n. 3 90 %	Sensitivität r.p. 24 f.n. 7 77 %	Sensitivität r.p. 27 f.n. 4 87 %
freie Gefäße 11	Spezifität r.n. 7 f.p. 4 64 %	Spezifität r.n. 6 f.p. 5 55 %	Spezifität r.n. 2 f.p. 9 18 %

Tab. 13: Zusammenstellung der Ergebnisse von Szintigraphie, Elektrokardiographie und der anamnestischen Angabe von Angina pectoris, bezogen auf ihren Ausfall im Vergleich zur Koronarangiographie.
Zur Erklärung der Abkürzungen: r.p. = richtig positiv
f.n. = falsch negativ
r.n. = richtig negativ
f.p. = falsch positiv

szintigraphische Befund dem koronarangiographischen nicht entspricht. Werden die in der Tabelle genannten Zahlen in die angegebene Formel eingesetzt, ergibt sich als Sensitivität der Szintigraphie im Vergleich zur Koronarangiographie ein Wert von 90 % für die Erkennung von minderperfundierten Bezirken. Das Ruhe- oder Belastungselektrokardiogramm wies demgegenüber nur in 24 Fällen die einer koronararteriellen Ischämie entsprechenden Veränderungen auf, was einer Sensitivität von 77 % entspricht. Angina pectoris bestand bei 27 Patienten. Die Sensitivität dieser anamnestischen Angabe beträgt bei den hier untersuchten Patienten demnach 87 %.

Von den 10 Patienten ohne Nachweis von Stenosen der Koronararterien zuzüglich des einen Patienten mit der Koronaranomalie, bei dem der übrige Befund an den Gefäßen aber auch unauffällig war, wurde ein normales Szintigramm in 7 Fällen gesehen, ein pathologisches, in diesem Fall also falsch positives in 4. Daraus ergibt sich eine Spezifität von 64 % für die Szintigraphie. Demgegenüber wies das Elektrokardiogramm nur eine Spezifität von 55 % auf, die anamnestische Angabe von Angina pectoris gar nur von 18 %.

Von den drei hier einander gegenübergestellten Verfahren zur Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung weist die Thalliumszintigraphie also, zumindest bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten, sowohl die beste Sensitivität, als auch die höchste Spezifität auf. Hierzu muß noch angemerkt werden, daß in die Berechnung beider Größen auch die drei Patienten eingehen, bei denen eine Kardiomyopathie bestand. Würde man aber die szintigraphischen Befunde nicht nur auf die Koronarangiographie beziehen, sondern auch die myokardialen Veränderungen dieser drei Patienten bei der Berechnung mit berücksichtigen, was durch Heranziehung der Ergebnisse einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einer gegenüber der Koronarangiographie geringeren Belastung für die Patienten möglich wäre, so ergäbe sich für die Sensitivität des Szintigramms ein Wert von 91 % und für die Spezifität immerhin noch ein

solcher von 88 %.

Diese Ergebnisse lassen deutlich erkennen, daß die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium eine sehr gute und zugleich doch einfache Möglichkeit darstellt, eine Perfusions- oder Zellfunktionsstörung des Myokards nachzuweisen. Schwieriger wird es dagegen, bei einem pathologischen Ausfall des Szintigramms aus dieser Tatsache Rückschlüsse auf die Ursache des Geschehens zu ziehen. Ist es noch möglich, zwischen infarktbedingter und nicht durch einen Infarkt verursachter Minderperfusion durch Untersuchungen mit und ohne Belastung oder durch Spätaufnahmen zu differenzieren, so wird die Unterscheidung zwischen Minderperfusion und nicht durch eine Zirkulationsstörung bedingten Zellfunktionsstörungen, zum Beispiel bei einer Kardiomyopathie, unmöglich.

Trotzdem eignet sich die Methode sehr gut dazu, Veränderungen am Myokard, gleich welcher Ursache, erst einmal aufzudecken oder auch auszuschließen.

Deutlicher als bei alleiniger Betrachtung der Szintigraphie wird die Qualität der Methode bei Berücksichtigung der Kombination mit der ebenfalls sehr einfach durchzuführenden Elektrokardiographie.

Unter allen untersuchten 42 Patienten gab es keinen mit pathologischem Szintigramm und zugleich pathologischem Elektrokardiogramm, bei dem die Gefäße in der Koronarangiographie frei von Veränderungen gewesen wären. Wenn also bei einem Patienten sowohl das Szintigramm, als auch das Elektrokardiogramm pathologisch ausfallen, kann dies praktisch als Beweis für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung gewertet werden.

Auf der anderen Seite gab es ebenso keinen Patienten mit normalem Szintigramm und zugleich normalem Elektrokardiogramm bei dem in der Koronarangiographie Veränderungen hätten nachgewiesen werden können. Sind bei einem Patienten also sowohl das Szintigramm, als auch das Elektrokardiogramm unauffällig, schließt dies das Bestehen einer koronaren Herzerkrankung mit ebenfalls großer Sicherheit aus.

Die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium wird damit zu einem wichtigen und zuverlässigen Bestandteil der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Für die Durchführung der Szintigraphie gibt es inzwischen einige gut definierte Indikationsbereiche, innerhalb derer sie wertvolle Informationen liefern kann.

Zum einen ist dies der Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit einem pathologischen Ruheelektrokardiogramm. Die Szintigraphie ermöglicht hier die Unterscheidung zwischen artefiziellen, z.B. digitalisbedingten, oder unspezifischen ST-Veränderungen und echten, auf eine koronararterielle Minderperfusion zurückzuführenden Veränderungen des Elektrokardiogramms. Sie liefert darüberhinaus auch dann noch zuverlässige Informationen, wenn das Elektrokardiogramm in Bezug auf die Erkennung einer koronaren Herzerkrankung, z. B. durch das gleichzeitige Vorliegen eines Schenkelblocks, nur schwer oder gar nicht auswertbar ist oder eine Erhöhung der Serumenzyme in Folge extrakardialer Ursachen vorliegt (Zaret, 1976).

Die zweite, vielleicht wichtigste Indikation überhaupt ist die Beurteilung von Patienten ohne subjektive Beschwerden, bei denen aber das Belastungselektrokardiogramm eine koronare Herzerkrankung vermuten läßt. Von diesen Patienten mit pathologischem Elektrokardiogramm, aber ohne Angina pectoris, ist bei wenigstens 10 % das Ergebnis des Elektrokardiogramms falsch positiv, liegt also gar keine koronare Herzerkrankung vor (Froelicher et al., 1976; Kasser und Bruce, 1969; Mason et al., 1967). In einer anderen Untersuchung fand sich sogar bei rund zwei Dritteln der beschwerdefreien Patienten mit pathologischem Elektrokardiogramm eine normale Koronarangiographie und ebenso ein normales Szintigramm (Berman, 1976). Diese Patienten gilt es mit nichtinvasiven Methoden herauszufinden, um ihnen die Belastungen und Risiken einer Koronarangiographie zu ersparen, wofür die Thalliumszintigraphie sich als einfache und gefahrlose, vor allem in Verbindung mit dem Elektrokardiogramm aber doch sehr aussagekräftige Methode anbietet.

Ein drittes Anwendungsgebiet der Thalliumszintigraphie bildet die Gruppe der Patienten mit typischen oder atypischen Brustschmerzen, aber normalem oder grenzwertigem Belastungselektrokardiogramm. Gerade bei diesen Patienten ist aber die Sensitivität des Belastungselektrokardiogramms nur relativ niedrig. Hier stellt die Myokardszintigraphie mit ihrer hohen Sensitivität ein wesentliches Hilfsmittel für die Entscheidung dar, welche dieser Patienten einer Koronarangiographie zugeführt werden sollten und welche nicht (Pitt, 1976).

Aber nicht nur bei diesen Patienten mit zum Teil sich widersprechenden Befunden ist die Durchführung einer Myokardszintigraphie mit 201-Thallium sinnvoll, auch wenn eine koronare Herzerkrankung bereits eindeutig durch andere Verfahren nachgewiesen ist kann die Szintigraphie zusätzliche Informationen vermitteln. In besonderem Maß gilt dies für Patienten, bei denen eine Bypassoperation in Frage kommt. Hier stellt die Szintigraphie eine wertvolle Ergänzung der Angiographie dar, da die beiden Verfahren an unterschiedlichen Punkten ansetzen. Die Angiographie zeigt die spezielle Koronaranatomie des jeweiligen Patienten und die Lokalisation der vorhandenen Veränderungen, kann aber keine objektiven Kriterien für das Maß der Zirkulationsstörungen, die durch diese Veränderungen bedingt sind, liefern, weil der Grad der Perfusionsminderung nicht notwendigerweise immer mit der Stärke der Querschnittsreduzierung des betroffenen Gefäßes ansteigt. So ist es möglich, daß trotz starker Einengung des Gefäßlumens um 75 % oder mehr der poststenotische Blutfluß noch vollkommen normale Werte erreicht oder auch bei nur mäßig ausgeprägter Stenose eine signifikante Minderung der poststenotischen Durchblutung vorliegt (Lichtlen, 1977). Die Angiographie kann also nur die Stenosen aufzeigen, nicht aber die Versorgungssituation des hinter der Stenose gelegenen Myokards. Diese Lücke in der präoperativen Diagnostik von Koronararterienstenosen läßt sich durch die Myokardszintigraphie schließen. Sie kann die Angiographie nicht ersetzen, da sie über die Anatomie der

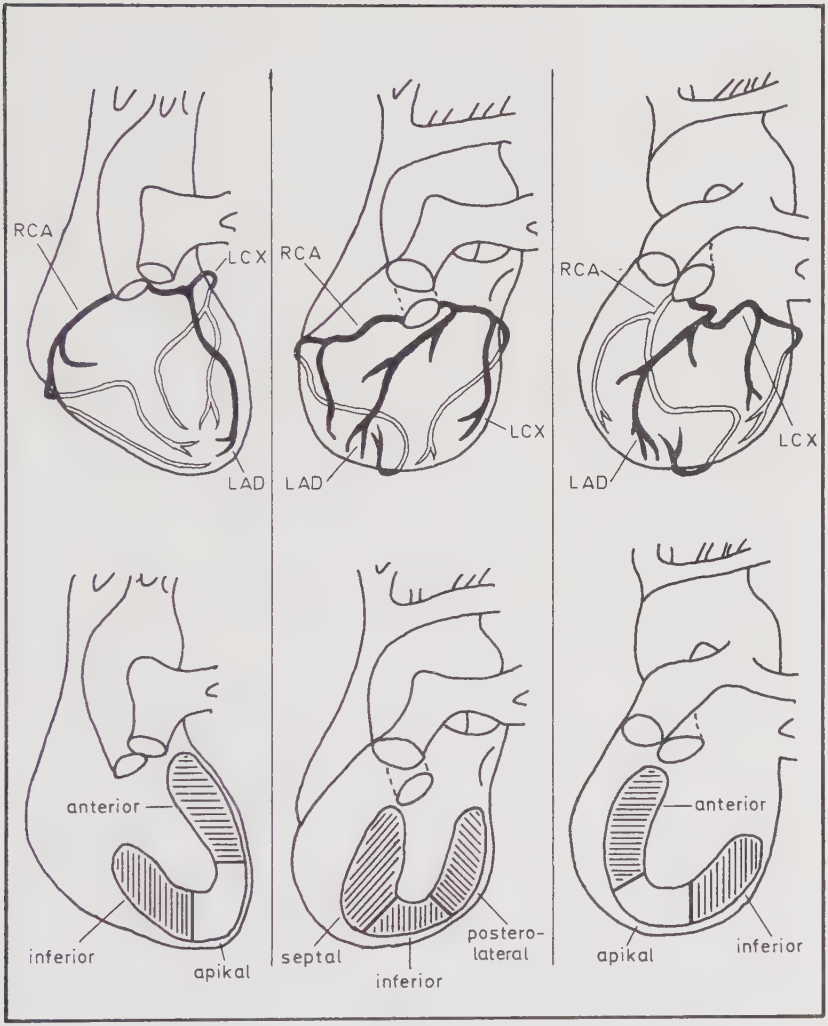


Abb. 3: Anordnung der szintigraphischen Segmente des linksventrikulären Myokards und Verlauf der sie versorgenden Koronararterien in den Projektionen anterior-posterior, 45° LAO und links-lateral. Weitere Erläuterungen siehe Text (nach Pohost und Strauss, 1976, modifiziert nach McLaughlin et al., 1977).

zugehörigen, hinteren Anteil der Seitenwand mit ihrem Übergang in die Hinterwand. Das inferiore Segment ist die Abbildung des diaphragmalen Anteils des linken Ventrikels, entspricht also der eigentlichen Hinterwand. Demgegenüber stimmen das apikale und auch das septale Segment weitgehend mit den entsprechenden anatomischen Strukturen überein (Mc Laughlin et al., 1977 und Waldeyer, 1974).

Aus Abbildung 3 wird aber auch noch einmal die Notwendigkeit der Anfertigung von Szintigrammen in mehreren verschiedenen Projektionsebenen deutlich, da, wie die Abbildung unschwer erkennen läßt, in einer einzigen Ebene niemals alle 5 Segmente des linksventrikulären Myokards gleichzeitig dargestellt werden. Deutlich zur Abbildung kommen immer nur diejenigen Anteile des Herzmuskels, die in der jeweiligen Projektion senkrecht zur Kollimatorebene verlaufen. Dadurch werden sie in einer größeren Tiefenausdehnung erfaßt als kollimatorparallele Strukturen, die sich zudem teilweise über das Ventrikellumen projezieren. Senkrecht zur Kollimatorebene verlaufende Anteile dagegen werden als randständige Aktivitätsbanden abgebildet, die durch die Summation der Impulse aus der so dicker registrierten Schicht eine höhere Impulsdichte aufweisen, als parallel getroffene. Dies hat außerdem auch die charakteristische Hufeisenform des Myokardszintigramms mit 201-Thallium zur Folge. Die dabei erkennbare, zentrale Aktivitätsaussparung entspricht dem Ventrikellumen, über das sich nur parallel erfaßte Myokardschichten mit, wegen ihrer geringeren Tiefenausdehnung, auch nur relativ geringer Impulsdichte projezieren, eingefaßt von den in größerer Dicke erfaßten und so mit höherer Impulsdichte registrierten, senkrecht getroffenen Schichten. Diese zentrale Aussparung ist in ihrer Ausprägung aber durchaus variabel in Abhängigkeit von der Größe des Kontrastes zwischen senkrecht und parallel getroffenen Strukturen und kann bei entsprechender Anreicherung des Thalliums auch einmal ganz verloren gehen. Die Öffnung der Hufeisenfigur entspricht der Klappenebene des Herzens mit ihrer geringen Muskelmasse (Cook et al., 1976).

Die in Abbildung 3 dargestellten Ebenen sind die 3 für die Auswertung wichtigsten und auch die minimal erforderliche Anzahl für eine ausreichend exakte Auswertung. Auf ihnen sind alle 5 Segmente des linksventrikulären Myokards mindestens einmal zu erkennen. Zusätzlich angefertigte weitere Ebenen können aber die Erkennbarkeit insbesondere auch kleinerer Speicherdefekte noch weiter verbessern.

In 30° RAO und in anterior-posteriorer Projektion stellt sich das Myokard im wesentlichen in ähnlicher Form dar. In beiden Fällen nimmt die Hufeisenfigur eine, vom Betrachter aus gesehen nach links geneigte Position ein, wobei die Neigung in RAO noch etwas stärker ausgeprägt ist, als in der abgebildeten anterior-posterioren Ebene. Der rechte Bogen der Figur entspricht jeweils dem anterioren, der linke dem inferioren szintigraphischen Segment. Zwischen beiden bildet sich das apikale Segment ab. Unterschiede zwischen RAO und anterior-posterior ergeben sich ansonsten nur in der Darstellung des anterioren szintigraphischen Segments. In der anterior-posterioren Ebene wird mehr der anterolaterale Anteil, in RAO dagegen der anteroseptale Anteil des anterioren Segments erfaßt.

Die LAO-Projektion ist die einzige Ebene, in der sich das Septum interventrikulare und der hintere Anteil der Seitenwand des linken Ventrikels darstellen. Die Hufeisenform steht hier praktisch senkrecht. Das Septum bildet die linke, das dem hinteren Teil der Seitenwand entsprechende posterolaterale Segment die rechte Kontur. Dazwischen bildet sich noch einmal das inferiore Segment ab. Zwischen der um 30° und der um 45° zur Horizontalen geneigten Ebene bestehen keine prinzipiellen Unterschiede in der Darstellung der einzelnen Segmente. Trotzdem kann, in Abhängigkeit von der Lage eines Defekts, vor allem aber auch von der Stellung des Herzen zur Körperachse, die Erkennbarkeit von Defekten einmal in der einen und einmal in der anderen Ebene besser sein, je nachdem in welcher der beiden Aufnahmen die den Defekt enthaltenden Anteile der Herzwand am besten senkrecht zur Kollimatorebene erfaßt werden.

Die links-laterale Projektion führt zu einer nach rechts geneigten Abbildung der Hufeisenfigur. Es sind in ihr noch einmal die selben Segmente abgrenzbar, wie auch in RAO und anterior-posterior. Hier bildet aber das anteriore Segment im Gegensatz zu diesen beiden Aufnahmen nicht die rechte, sondern jetzt die linke Begrenzung der Figur und das inferiore Segment bildet sich jetzt rechts anstatt wie vorher links ab. In der Mitte stellt sich wiederum das apikale Segment dar. Ebenfalls im Gegensatz zu RAO und anterior-posterior wird in der linkslateralen Aufnahme vom anterioren szintigraphischen Segment hauptsächlich der eigentliche anteriore Anteil erfaßt (Büll et al., 1976; Cook et al., 1976; Felix et al., 1975; Lenaers et al., 1977; Lichte, 1977; McLaughlin et al., 1977; Wackers et al., 1977).

Bei der Auswertung der Koronarangiographien wurde eine Stenose erst als hämodynamisch wirksam angenommen, wenn ihr Ausmaß das Lumen des betroffenen Gefäßes um mindestens 50 % einengte. Beim Vorliegen multipler Stenosen einer Koronararterie wurde eine signifikante Einengung ebenfalls erst dann angenommen, wenn zumindest eine der vorliegenden Engstellen ein Ausmaß von 50 % erreichte oder überschritt (Gould et al., 1974 und McLaughlin et al., 1977).

Für die Auswertung der angefertigten Elektrokardiogramme wurden die bekannten Kriterien für das Vorliegen eines Myokardinfarktes bzw. einer Koronarinsuffizienz herangezogen. Die Szintigraphie des Herzens mit 201-Thallium erfaßt, wie schon mehrfach betont, normalerweise nur das linksventrikuläre Myokard. Für die pathologische Bewertung eines Elektrokardiogramms wurden daher Veränderungen auch nur dann herangezogen, wenn sie in den das linksventrikuläre Myokard repräsentierenden Ableitungen auftraten. Für die Koronarinsuffizienz wurde demnach das Vorliegen von eindeutig descendierenden ST-Streckensenkungen allein oder auch zusammen mit T-Abflachungen oder präterminalen T-Negativierungen besonders in den Ableitungen V_4 - V_6, aber auch in I und aVL beim Linkstyp bzw. III und aVF beim Steil- und Rechtstyp gefordert, um aus dem Elektrokardiogramm auf das Vorliegen

einer koronaren Mangelperfusion schließen zu können. Die selben Kriterien wurden auch für die Auswertung der Belastungselektrokardiogramme verwendet. Zusätzlich wurde hier aber auch eine sich unter der Belastung entwickelnde Rhythmusstörung als Ausdruck einer durch die Belastung induzierten Koronarinsuffizienz gedeutet. Seltenere Veränderungen wie ST-Streckenhebungen als Ausdruck einer reversiblen ischämischen Außenschichtalteration oder Veränderungen im Sinne einer Prinzmetal-Angina wurden bei den hier untersuchten Patienten mit Koronarinsuffizienz nicht beobachtet.

Bei den Infarktpatienten wurden ST-Streckenhebungen, R-Verlust, Q-Zacken und koronares T in den Ableitungen I, aVL und V_2 - V_4 beim Vorderwandinfarkt und in III, aVF sowie V_5 - V_6 beim Hinterwandinfarkt als Hauptanzeichen für das Vorliegen eines Myokardinfarktes gewertet. Bei diesen Infarktpatienten wurden auch nicht nur die aktuellen, sondern auch die alten Elektrokardiogramme aus der Zeit des akuten Ereignisses für die Auswertung benutzt (Lang, 1976).

5. ERGEBNISSE

5.1. Untersuchungsergebnisse

Eine orientierende Zusammenstellung aller Ergebnisse, die bei den invasiven und auch bei den nichtinvasiven Untersuchungen aller 42 Patienten ermittelt werden konnten, ist in Tabelle 7 wiedergegeben. Zunächst ist das Alter der einzelnen Patienten aufgeführt. Es erstreckt sich über einen Bereich von 35 - 65 Jahren. Das Durchschnittsalter aller Patienten beträgt 53 Jahre. Anschließend ist dargestellt, bei welchen Patienten in der Anamnese ein Myokardinfarkt bekannt ist und welche Herzanteile von einem durchgemachten Infarkt betroffen waren. Hierzu ist das Myokard in die Abschnitte Vorderwand (VW), Hinterwand (HW) und Anteroseptal (AS) eingeteilt. Als weiterer anamnestischer Hinweis wird das Bestehen einer Angina pectoris zum Zeitpunkt der Szintigraphie oder auch früher erfaßt.

Dann werden die Patienten gekennzeichnet, bei denen die Auswertung der Elektrokardiogramme einen Hinweis für ein pathologisches Geschehen am Myokard nach den oben aufgeführten Beurteilungsrichtlinien ergab. Zuerst ist dargestellt, ob im Ruhe-Elektrokardiogramm, entweder in den zum Zeitpunkt der Durchführung der Szintigraphie angefertigten, oder auch in älteren Ableitungen, Anzeichen für einen überstandenen Myokardinfarkt erkennbar sind oder waren.

Weiter ist aufgezeichnet, bei welchen Patienten in den aktuellen, in Ruhe oder auch unter Belastung durchgeführten elektrokardiographischen Untersuchungen die ebenfalls oben bereits aufgeführten Kriterien für das Vorliegen einer koronararteriellen Insuffizienz zur Darstellung kamen.

Die Ergebnisse der Koronarangiographie sind, sofern nicht freie Gefäße gefunden wurden, als prozentuale Einengung des Gefäßlumens angegeben. Eine weitere Abstufung der vorhandenen Veränderungen erfolgt bei nur geringfügiger, hämodynamisch nicht wirksamer Strömungsbehinderung (g) und bei subtotalen (st) und totalen (t) Stenosen der Koronararterien. Verände-

Name	Alter	Anamn. Inf.	Angina pectoris	Elektrokardiogramm Infarkt-zeichen	Ruhe-Ischämie	Bel.-Ischämie	Koronarangiogr. LAD	LCX	RCA	Ventrikulographie	Szintigr. Defekt im Segment
A.E.	59	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	70%	frei	frei	Ø	s
B.A.	51	AS,HW	+	+	(+)	+	t	90%	t	A-VW H-HW	alle
B.F.	58	Ø	+	Ø	Ø	Ø	frei	frei	frei	Ø	Ø
B.R.	40	Ø	+	Ø	Ø	Ø	frei	frei	frei	Ø	Ø
D.A.	56	VW	+	+	Ø	Ø	t	frei	frei	An-VW	a,ap
E.F.	60	Ø	Ø	Ø	Ø	+	frei	40%	st	Ø	i
F.N.	48	Ø	+	Ø	Ø	+	frei	frei	90%	Ø	Ø
G.A.	45	Ø	+	Ø	Ø	+	g	40%	80%	Ø	i
G.F.	56	Ø	+	Ø	Ø	Ø	frei	frei	frei		Ø
G.G.	52	Ø	+	Ø	Ø	+	80%	frei	frei	Ø	a
H.A.	65	VW	+	+,An	+	+	st	80%	frei	D-VW An-VW	a,s,pl
H.R.	57	VW,HW	+	+			t	g	t	D-VW H-HW	a,s,i,ap

Name	Alter	Anamn. Inf.	Angina pectoris	Elektrokardiogramm Infarkt-zeichen	Ruhe-Ischämie	Bel.-Ischämie	Koronarangiogr. LAD	LCX	RCA	Ventrikulographie	Szintigr. Defekt im Segment
K.E.	57	Ø	+	Ø	+		50%	t	50%	H-VW H-HW	alle
K.G.	53	Ø	Ø	Ø	+		frei	Anomalie	frei	Ø	
K.J.	55	Ø	+	Ø	Ø	+	g	70%	frei	Ø	i,pl
K.R.	62	HW	+	+	Ø	Ø	70%	frei	st	H-HW	s,i
L.F.	36	Ø	+	Ø	Ø	+	80%	frei	st	Ø	a,i
L.H.	43	HW	Ø	+	Ø	Ø	frei	frei	st	A-HW	i,ap
L.W.	49	Ø	+	Ø	+	+	frei	frei	frei	Ø	Ø
M.F.	65	HW	+	(+)	Ø	+	frei	st	frei		pl
M.J.	35	Ø	+	Ø	+	Ø	frei	frei	frei	Ø	a,s,i
M.R.	65	Ø	+	Ø	Ø	+	70%	frei	frei	Ø	s
M.W.	59	Ø	Ø	Ø	Ø	+	frei	frei	frei	Ø	a,s,i
O.E.	50	Ø	+	Ø	Ø	+	90%	50%	90%	Ø	alle

Name	Alter	Anamn. Inf.	Angina pectoris	Elektrokardiogramm Infarkt-zeichen	Ruhe-Ischämie	Bel.-Ischämie	Koronarangiogr. LAD	LCX	RCA	Ventrikulographie	Szintigr. Defekt im Segment
O.W.	61	VW	+	+	+		st	50%	g	A-VW	a,s,pl
P.E.	58	HW	+	+	+	+	90%	70%	t	H-VW A-HW	alle
P.H.	53	Ø	+	Ø	Ø	Ø	frei	frei	frei	Ø	Ø
P.J.	55	Ø	+	Ø	Ø	+	90%	frei	80%	H-VW	a,s,i
R.G.	64	Ø	+	Ø	(+)	+	frei	frei	90%	Ø	i
R.W.	57	VW	+	+	Ø	+	st	frei	frei	H-VW	a,s
S.A.	52	Ø	+	Ø	Ø	Ø	frei	frei	frei	Ø	s,i
S.H.	55	Ø	+	Ø	Ø	Ø	frei	frei	70%	Ø	i
S.J.	51	Ø	+	Ø	Ø	Ø	40%	g	g	H-VW	a
S.K.	46	Ø	+	Ø	Ø	Ø	frei	frei	frei	Ø	Ø
S.K.	54	Ø	+	Ø	(+)	+	g	g	g	A-VW	a,s,i,ap
T.B.	61	HW	+	(+)	(+)	(+)	frei	st	frei	Ø	pl

Name	Alter	Anamn. Inf.	Angina pectoris	Elektrokardiogramm Infarkt-zeichen	Ruhe-Ischämie	Bel.-Ischämie	Koronarangiogr. LAD	LCX	RCA	Ventrikulographie	Szintigr. Defekt im Segment
W.F.	56	VW	+	(+)	(+)	+	st	50%	70%	Ø	a,i,pl,ap
W.G.	51	AS	+	+,An	+	+	t	70%	80%	H-VW	alle
W.H.	59	AS	(+)	(+)	Ø	+	t	g	frei	Ø	a,s,ap
W.K.	49	Ø	+	Ø	Ø	Ø	g	70%	80%	Ø	i,pl
W.O.	56	Ø	Ø	Ø	(+)	+	st	frei	frei	Ø	a,s
Z.H.	52	Ø	+	Ø	(+)	+	st	frei	frei	Ø	s

Tab. 7: Zusammenfassung aller invasiven und nichtinvasiven Untersuchungsergebnisse.
Zur Erklärung der Abkürzungen:
Spalte Anamnestischer Infarkt und Spalte Ventrikulographie:
VW = Vorderwand, HW = Hinterwand, AS = Anteroseptal.
Spalte Elektrokardiogramm, Infarktzeichen und Spalte Ventrikulographie:
An = Aneurysma, H = Hypokinesie, A = Akinesie, D = Dyskinesie.
Spalte Koronarangiographie:
g = geringgradige Veränderungen, st = subtotale Stenose, t = Totalverschluß.
Spalte Szintigraphische Defekte:
a = anterior, s = septal, i = inferior, pl = posterolateral, ap = apikal.

rungen, die dem Ramus interventrikularis anterior der Arteria coronaria sinistra (LAD) zugeordnet sind, können auch dessen größere Seitenäste, die Diagonal- und Septaläste betreffen. Ebenso sind Veränderungen in den Marginalästen des Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra (LCX) und in den Endästen der Arteria coronaria dextra (RCA) unter den jeweiligen Hauptgefäßen aufgeführt.

Patienten, bei denen die Ventrikulographie ein pathologisches Ergebnis erbrachte, sind in der nächsten Spalte gekennzeichnet. Zusätzlich ist hier auch angegeben, um welche Art von Funktionsstörung des linken Ventrikels es sich handelt, ob also eine Hypokinesie (H), eine Akinesie (A) oder eine Dyskinesie (D) vorliegt oder ob sich ein Aneurysma (An) gebildet hat und außerdem auch noch, welcher Teil des linken Ventrikels von den Veränderungen betroffen ist.

Zuletzt sind noch die Ergebnisse der Myokardszintigraphie mit 201-Thallium wiedergegeben. Sie sind als Speicherdefekte beschrieben, wenn die Kriterien einer pathologischen Speicherungsminderung, wie sie oben dargestellt sind, erfüllt werden und sind dann den jeweils betroffenen Segmenten zugeordnet, in die das linksventrikuläre Myokard eingeteilt wurde, also anterior (a), septal (s), inferior (i), posterolateral (pl) und apikal (ap).

5.2. Infarktpatienten

Von den untersuchten 42 Patienten hatten 14 einen Myokardinfarkt durchgemacht, der durch Anamnese und Enzymanstieg, vor allem aber auch durch die Auswertung der Ruhe-Elektrokardiogramme gesichert werden konnte. Bei 7 dieser 14 Patienten war durch den Infarkt die Vorderwand betroffen, bei 5 die Hinterwand. 2 Patienten hatten multiple Infarkte, sowohl der Vorder-, als auch der Hinterwand erlitten.

Bei allen diesen 14 Patienten konnten im Thalliumszinti-

gramm Speicherungsminderungen nachgewiesen werden, die entweder um wenigstens 20 % unter der direkten Umgebungsaktivität, oder um mindestens 50 % unter der maximalen ermittelten Myokardaktivität lagen. Die Lage dieser Defekte entsprach in allen 14 Fällen der elektrokardiographisch gefundenen Infarktlokalisation.

Die Ventrikulographie der 14 Patienten erbrachte 6 hypokinetische, 4 akinetische und 2 dyskinetische Bezirke des linken Ventrikels. In 2 Fällen war es im Gefolge des Myokardinfarktes zur Ausbildung eines Aneurysmas gekommen. Im Myokardszintigramm mit Thallium konnten allen diesen Bezirken mit gestörter Ventrikelfunktion die entsprechenden szintigraphischen Segmente mit einer verminderten Thalliumaufnahme zugeordnet werden. Eine Zusammenstellung dieser Ergebnisse zeigt Tabelle 8.

Auch wenn nicht nur die relativ grobe Infarktlokalisation durch das Ruhe-Elektrokardiogramm als Vergleichsmaßstab herangezogen wurde, sondern die genaue Lokalisation

Infarktkriterien im Ruhe-EKG		Szintigraphische Defekte	
Lokalisation	Anzahl	Anzahl	Segment
Vorderwand	7	3	a + s
		2	a + ap
		2	a + s + ap
Hinterwand	5	1	i
		1	i + ap
		2	pl
		1	i + ap + pl
Multiple Infarkte	2	1	alle
		1	a + s + i + ap

Tab. 8: Gegenüberstellung der elektrokardiographisch und szintigraphisch ermittelten Infarktlokalisationen. Bezüglich der Abkürzung der Segmente vgl. Tab. 7.

der den Infarkt verursachenden Koronarstenosen berücksichtigt wurde, wodurch auch solche Stenosen erfaßt wurden, die zwar hämodynamisch wirksame Strömungsbehinderungen bewirkt, aber noch keinen Infarkt zur Folge gehabt hatten, was bei 6 der 14 Patienten zutraf, blieben die Ergebnisse trotzdem gleich gut. Es konnte bei allen 14 Patienten eine verminderte Thalliumspeicherung in allen von einem der stenosierten oder verschlossenen Gefäße versorgten Myokardsegmenten nachgewiesen werden. Tabelle 9 gibt einen Überblick über diese Ergebnisse.

Angiographische Stenosen			Szintigraphische Defekte	
Lokalisation	Anzahl	Ausmaß	Anzahl	Segment
1-Gefäß-Erkr.				
LAD :	3	t	2	a + s
		t	1	a + ap
		st		
LCX :	2	st	2	pl
		st		
RCA :	1	st	1	i + ap
2-Gefäß-Erkr.				
LAD + LCX :	2	st/80	2	a + s + pl
		st/50		
LAD + RCA :	2	t/t	1	s + i
		70/st	1	a + s + i + ap
3-Gefäß-Erkr.				
LAD+LCX+RCA :	4	t/90/t	3	alle
		90/70/t		
		st/50/70	1	a + i + pl + ap
		t/70/80		

Tab. 9: Angiographische Lokalisation der Koronarstenosen und Lage der durch sie bedingten Speicherdefekte bei den Patienten mit Myokardinfarkt.

Bei 6 Patienten fanden sich im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung koronarangiographisch stenosierende Veränderungen an jeweils nur einer Koronararterie. In 3 von diesen 6 Fällen betrafen die Veränderungen die LAD, die zweimal total und einmal subtotal verschlossen war. Daraus resultierten in 2 Fällen Speicherdefekte im anterioren und septalen Segment, einmal wiesen das anteriore und das apikale Segment eine verminderte Speicherung auf. 2 Patienten hatten einen isolierten, jeweils subtotalen Verschluß der LCX, der sich bei beiden in einem Speicherdefekt im posterolateralen Segment niederschlug. Die RCA war isoliert nur bei einem Patienten befallen, die Einengung war hier subtotal. Der dementsprechende Speicherdefekt war im inferioren und apikalen Segment lokalisiert.

Veränderungen an 2 Gefäßen lagen bei 4 Patienten vor. Davon war zweimal die LAD zusammen mit der LCX betroffen. Die LAD war dabei in beiden Fällen subtotal, die LCX einmal zu 80 % und einmal zu 50 % verschlossen. Entsprechend der angiographischen Lokalisation der Stenosen wiesen bei beiden Patienten das anteriore und septale sowie das posterolaterale Segment eine Speicherungsminderung auf. Ebenfalls bei 2 Patienten fanden sich Veränderungen der LAD zusammen mit solchen der RCA. Die LAD war dabei einmal total und einmal zu 70 % eingeengt, die RCA einmal total und einmal subtotal. Speicherdefekte traten einmal im septalen und im inferioren, einmal im anterioren, im septalen, im inferioren und im apikalen Segment auf. Kombinierte Veränderungen der LCX und der RCA wurden nicht gefunden.

Alle 3 Koronararterien waren bei 4 der 14 Patienten verändert. Die LAD war dabei zweimal total und je einmal subtotal und zu 90 % stenosiert, die LCX einmal zu 50 %, einmal zu 90 % und zweimal zu 70 %. Zweimal total, einmal zu 80 % und einmal zu 70 % war die RCA verschlossen. In 3 dieser 4 Fälle waren von der Speicherungsminderung alle 5 szintigraphischen Segmente des linksventrikulären Myokards betroffen, in einem Fall waren es 4 der Segmente, wobei das septale Segment noch eine gewisse Restspeicherung aufwies.

In der Gruppe der Patienten mit überstandenem Myokardinfarkt konnte also bei allen durch die Koronarangiographie gesicherten und durch Verschlüsse oder hämodynamisch wirksamen Stenosen der Herzkranzgefäße bedingten, minderperfundierten Myokardbezirken eine signifikant verminderte Aufnahme von 201-Thallium nachgewiesen werden. Falsch positive Befunde traten in dieser Gruppe ebenso wenig auf, wie falsch negative.

5.3. Patienten mit Koronarstenosen ohne Myokardinfarkt

In dieser Gruppe sind diejenigen Patienten zusammengefaßt, die entweder im Elektrokardiogramm eine Ruhe- oder eine Belastungskoronarinsuffizienz aufwiesen, oder die Symptome einer eindeutigen Angina pectoris boten und bei denen die Koronarangiographie hämodynamisch wirksame Stenosen der Koronararterien zeigte, bei denen ein Myokardinfarkt aber noch nicht aufgetreten war. Insgesamt 17 der 42 untersuchten Patienten erfüllten diese Kriterien. Alle hatten angiographisch gesicherte Koronarstenosen, die bis auf einen Fall das Gefäßlumen um wenigstens 50 % einengten. Dieser eine Fall wies eine nur 40 %-ige Stenose der LAD auf, die aber zu einer ventrikulographisch gesicherten Hypokinesie der Vorderwand geführt hatte, so daß angenommen werden mußte, daß das Myokard in diesem Bereich, trotz der relativ geringgradigen Stenose, ischämiegeschädigt war. Eventuell wies das Gefäß auch zu einem früheren Zeitpunkt eine stärkere Einengung auf, die die ventrikuläre Funktionsstörung bewirkt hat und ist dann wieder teilweise rekanalisiert worden. Aufgrund des ventrikulographischen Ergebnisses wurde dieser Patient aber dennoch zu dieser Gruppe gerechnet. Die Ergebnisse dieser Patienten sind in Tabelle 10 und 11 zusammengefaßt und im folgenden erläutert.

Von den 17 Patienten der Gruppe wiesen 12 eine isolierte Stenose nur einer Koronararterie auf. Sechsmal war die LAD alleine betroffen. Die Einengung betrug einmal 40 %,

dreimal 70 %, einmal 80 % und war einmal subtotal. Speicherdefekte traten einmal im anterioren, dreimal im septalen und einmal im anterioren und im septalen szintigraphischen Segment auf. Bei einem Patienten konnte ein einer LAD-Stenose von 80 % entsprechender Speicherdefekt nicht nachgewiesen werden. Das Belastungselektrokardiogramm war bei 4 der 6 Patienten positiv, unter Angina pectoris litten ebenfalls 4, darunter auch beidesmal der Patient, der keinen Speicherdefekt erkennen ließ. Von den 5 Patienten mit richtig erkanntem Speicherdefekt zeigte jeweils einer ein un-

Angiographische Stenosen			Szintigraphische Defekte	
Lokalisation	Anzahl	Ausmaß	Anzahl	Segment
1-Gefäß-Erkr.				
LAD :	6	40	1	a
		70		
		70	3	s
		70		
		80	1	a + s
		st		
LCX :	1	70	1	pl + i
RCA :	5	70	4	i
		80		
		90		
		90		
		st		
2-Gefäß-Erkr.				
LAD + RCA :	2	80/st	1	a + i
		90/80	1	a + s + i
RCA + LCX :	1	80/70	1	pl + i
3-Gefäß-Erkr.				
LAD+LCX+RCA:	2	50/t/50	2	alle
		90/50/90		

Tab. 10: Angiographische Lokalisation der Koronarstenosen und Lage der durch sie bedingten Speicherdefekte bei den Patienten ohne Myokardinfarkt.

auffälliges Elektrokardiogramm bzw. hatte keine Angina pectoris, bei einem war beides negativ. Bei einem Patienten war die LCX isoliert zu 70 % stenosiert. Dementsprechend fand sich ein Defekt im posterolateralen Segment. Zusätzlich wies aber auch das inferiore Segment einen deutlichen Defekt auf, der bei freier RCA als falsch positiv gewertet werden muß. Auch dieser Patient hatte ein positives Elektrokardiogramm und Angina pectoris. In der RCA waren die Veränderungen bei 5 Patienten lokalisiert. Viermal fanden sich auch Speicherdefekte im entsprechenden inferioren Segment bei Stenosen von 70 %, 80 % und 90 % und bei einer subtotalen Stenose. Bei einem dieser Patienten kam allerdings trotz einer Einengung von 90 % kein Speicherdefekt zur Darstellung, obwohl er unter Angina pectoris litt und das Belastungskardiogramm pathologisch ausfiel. Von den 4 richtig erkannten Patienten hatten nur 3 ein pathologisches Elektrokardiogramm und ebenfalls 3 Angina pectoris. Bei je einem der vier war dabei ein Kriterium positiv, das andere negativ.

Ischämiekriterien im EKG			Szintigraphische Defekte			
Lokalisation	Anzahl ges.	path.	Anzahl ges.	path.		Segment
Vorderwand	(6)	4	(6)	5	1	a
					3	s
					1	a + s
Hinterwand	(7)	5	(7)	6	4	i
					1	pl (+i)
					1	pl + i
Multiple Herde	(4)	4	(4)	4	1	a + i
					1	a + s + i
					2	alle

Tab. 11: Ischämiekriterien im Ruhe- oder Belastungs-EKG und szintigraphisch ermittelte Ischämielokalisation.

Kombinierte Veränderungen an 2 Gefäßen wurden bei 3 Patienten gefunden. In 2 Fällen war die LAD zusammen mit der RCA betroffen, wobei die LAD zu 80 % bzw. subtotal, die RCA zu 90 % bzw. 80 % verengt war. Beide Patienten litten unter Angina pectoris und hatten ein pathologisches Elektrokardiogramm. Ebenfalls bei beiden Patienten fanden sich Speicherdefekte im anterioren und im inferioren Segment, bei einem außerdem im septalen.

Ein Patient mit Angina pectoris, aber unauffälligem Elektrokardiogramm, hatte angiographisch eine Stenose der RCA von 80 % zusammen mit einer weiteren Stenose in der LCX von 70 %. Speicherdefekte wurden hier im inferioren und im posterolateralen Segment gesehen. Veränderungen der LAD zusammen mit solchen der LCX lagen bei keinem der untersuchten Patienten vor.

Alle 3 Gefäße waren bei 2 Patienten dieser Gruppe betroffen, die beide auch Angina pectoris und Insuffizienzzeichen im Elektrokardiogramm zeigten. Die LAD und die RCA waren je einmal zu 50 % und einmal zu 90 % stenosiert, die LCX einmal total und einmal zu 50 %. Bei beiden dieser Patienten war das gesamte linksventrikuläre Myokard in die Abnahme der Thalliumspeicherung mit einbezogen. Defekte fanden sich jeweils in allen 5 szintigraphischen Segmenten.

Insgesamt wurden also bei 15 von 17 Patienten mit Stenosen größer als 50 % die diesen Stenosen entsprechenden Speicherdefekte richtig erkannt, bei einem der 15 allerdings zusätzlich ein falsches Segment. Nach den Ergebnissen der Koronarangiographie war bei den 17 Patienten sechsmal die Vorderwand von den Veränderungen betroffen. Davon wiesen bei 5 Patienten 6 szintigraphische Segmente der Vorderwand eine Speicherungsminderung auf, 4 der 6 Patienten hatten ein pathologisches Elektrokardiogramm. Beide Patienten mit unauffälligem Elektrokardiogramm hatten aber ein pathologisches Szintigramm und der Patient mit dem falsch negativen Szintigramm ein pathologisches Elektrokardiogramm. Die Versorgung der Hinterwand zeigte in 7 Fällen Veränderungen. 6 dieser Patienten hatten ein positives Szintigramm mit Aus-

fällen in insgesamt 7 Segmenten und einem zusätzlichen falsch positiven Segment, 5 davon ein pathologisches Elektrokardiogramm. Einer der Patienten mit richtig erkanntem Speicherdefekt im Szintigramm hatte also ein negatives Elektrokardiogramm, ebenso auch der Patient, bei dem ein Defekt nicht erkannt werden konnte. Bei 4 Patienten waren sowohl Veränderungen in der Versorgung der Vorder-, wie auch in der der Hinterwand vorhanden. Alle diese 4 Patienten hatten auch ein pathologisches Szintigramm mit Defekten in zusammen 15 Segmenten und ebenso auch ein pathologisches Elektrokardiogramm.

Bei 15 Patienten kamen also 28 Segmente mit verminderter Speicherung zur Darstellung, die genau der koronarangiographischen Lokalisation der Gefäßveränderungen entsprachen.

Szintigraphische Diagnosen, die voll mit den koronarangiographischen Ergebnissen übereinstimmten, ließen sich bei 14 der 17 Patienten mit Stenosen größer 50 % stellen. 10 dieser 14 Patienten hatten ein pathologisches Elektrokardiogramm, 11 litten unter Angina pectoris, wobei in nur einem Fall fehlende Angina pectoris zusammen mit einem normalen Elektrokardiogramm vorlag. Bei 2 Patienten war nur das Elektrokardiogramm negativ, 3 waren frei von Angina pectoris, wobei das jeweils andere Kriterium bei diesen 5 positiv war.

Bei 2 Patienten konnten trotz hochgradiger Stenosen von 90 % (RCA) und 80 % (LAD) keine Speicherungsminderungen erkannt werden. Das Elektrokardiogramm war bei einem der beiden positiv, beide hatten sie aber Angina pectoris. In Bezug auf den einzig verfügbaren, objektiven Vergleichsmaßstab, nämlich die Koronarangiographie, und unter der Voraussetzung, daß die Belastung der Patienten vor der Injektion wirklich ausreichend hoch war, müssen die szintigraphischen Ergebnisse dieser Patienten als falsch negativ bezeichnet werden.

Bei einem Patienten mit Angina pectoris und pathologischem Elektrokardiogramm trat zusätzlich zu einem Speicherdefekt im posterolateralen Segment, bedingt durch eine Stenose der LCX, noch ein weiterer Defekt im inferioren Segment

bei freier RCA auf. Er muß deshalb ebenfalls als falsch negativ gezählt werden, da das szintigraphische Ergebnis nicht voll dem koronarangiographischen entspricht.

5.4. Patienten mit angiographisch freien Gefäßen

Von den insgesamt 42 untersuchten Patienten fanden sich in der Koronarangiographie bei 10 Patienten freie Herzkranzgefäße bzw. nur so geringgradige Veränderungen, daß eine hämodynamisch wirksame Strömungsbehinderung durch diese Veränderungen nicht angenommen werden konnte, da das Ausmaß der Einengung weniger als 50 % ausmachte. Von diesen 10 Patienten litten 9 vor der szintigraphischen Untersuchung unter Angina pectoris, 4 hatten ein pathologisches Elektrokardiogramm. Alle Ergebnisse dieser Patienten sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Bei 6 der 10 Patienten ergab sich auch szintigraphisch ein Normalbefund mit regelrechter Speicherung in allen Segmenten. Lediglich nicht signifikante Speicherungsminderungen um bis zu 20 % wurden gesehen, denen eine pathologische Bedeutung nicht zukommt. Alle 6 Patienten litten an Angina pectoris, das Belastungskardiogramm war jedoch nur in einem Fall ebenfalls positiv, ein Befund, der durch die Szintigraphie also nicht bestätigt werden konnte.

Angiogr. freie Gefäße	Angina pect.		EKG		Szintigraphische Defekte	
	ges.	path.	ges.	path.	Anzahl	Lokalisation
10	(6)	6	(6)	1	6	Ø
	(4)	3	(4)	3	2	a + s + i
					1	s + i
					1	a + s + i + ap

Tab. 12: Ergebnisse der Patienten mit koronarangiographisch freien Herzkranzgefäßen.

In 4 Fällen kamen im Szintigramm jedoch trotz angiographisch freier Koronararterien eindeutige, myokardiale Speicherungsminderungen für 201-Thallium zur Darstellung. Dabei waren bei 2 Patienten das anteriore, das septale und das inferiore Segment von den Defekten betroffen, in einem Fall zusätzlich zu diesen dreien auch noch das apikale szintigraphische Segment. In einem Fall waren die Speicherdefekte im septalen und im inferioren Segment lokalisiert. Von diesen 4 Patienten gaben 3 Angina pectoris an, ebenfalls bei 3 zeigte das Elektrokardiogramm pathologische Ergebnisse, wobei nur bei 2 sowohl Angina pectoris, als auch ein pathologisches Elektrokardiogramm vorlagen, bei einem nur ein pathologisches Elektrokardiogramm und ebenfalls bei einem nur Angina pectoris.

Zur Erläuterung dieser Ergebnisse muß jedoch angemerkt werden, daß bei 3 dieser 4 Patienten aufgrund des pathologischen Ausfalls der Rechtsherzkatheteruntersuchungen das Vorliegen einer Kardiomyopathie nachgewiesen werden konnte, die in 2 Fällen wahrscheinlich kongestiver Genese war. Bei dem 3. Patienten war die Ätiologie unklar. Da aber eine reguläre Speicherung von 201-Thallium im Myokard nicht nur von dem in diesen Fällen normalen Angebot der Substanz an die Herzmuskelzellen abhängt, sondern darüberhinaus auch an eine ordnungsgemäße Stoffwechselfunktion der Zellen gebunden ist, ist in diesen 3 Fällen der pathologische Ausfall der Szintigraphien trotz freier Koronararterien durchaus zu erklären, da durch die zelluläre Schädigung im Rahmen der Kardiomyopathie die zweite Komponente des Aufnahmevorganges beeinträchtigt wird.

Trotzdem müssen im Vergleich mit den koronarangiographischen Befunden die szintigraphischen Ergebnisse aller dieser 4 Patienten als falsch positiv bezeichnet werden. Damit ergab sich also von 10 Patienten mit angiographisch freien Koronararterien nur in 6 Fällen ein der Angiographie entsprechender, in diesem Fall also als richtig negativ zu bezeichnender, szintigraphischer Befund.

5.5. Koronaranomalie

Bei einem der Patienten waren anläßlich einer routinemäßigen Durchuntersuchung Veränderungen im Elektrokardiogramm aufgefallen. Angina pectoris bestand nicht, dafür war es zeitweise zu Herzrhythmusstörungen gekommen.

Bei der deshalb durchgeführten Koronarangiographie zeigte sich dann anstelle der vermuteten koronaren Herzerkrankung eine Besonderheit. Der Sinusknotenast des Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra setzte sich nämlich noch weiter fort und versorgte über dieses zusätzliche Gefäß ein extrakardial im hinteren, unteren, rechten Mediastinum gelegenes Gebilde. Abgesehen von dieser Anomalie war der übrige Befund an allen 3 großen Koronararterienästen unauffällig.

Im Szintigramm kam diese extrakardiale Struktur am besten in 30^{o} RAO zur Darstellung und wies hier eine Thalliumspeicherung in der Größenordnung von etwa 50 % der maximalen Myokardaktivität auf. Das Herz selbst stellte sich bei diesem Patienten normal dar.

In diesem besonderen Fall konnte also nicht nur der koronarangiographische Befund bestätigt werden, sondern darüberhinaus auch noch gezeigt werden, daß die Zellen dieses Gebildes über eine Stoffwechselaktivität verfügen, die das in der Umgebung vorhandene Ausmaß bei weitem übersteigt. Damit liegt aber auch die Vermutung nahe, daß es sich dabei um versprengtes Herzmuskelgewebe handelt, das die Ausbildung der Gefäßanomalie zur Folge hatte und nicht um die Versorgung eines nicht herzspezifischen, fremden Gewebes durch eine isolierte Gefäßmißbildung. Außerdem war es möglich, die hämodynamischen Auswirkungen dieser Fehlbildung in etwa abzuschätzen.

5.6. Beispiele

5.6.1. Patient W.H.

Zum Zeitpunkt der Szintigraphie war dieser Patient 59 Jahre alt. Vor vier Jahren hatte er einen nichttransmuralen, anteroseptalen Myokardinfarkt erlitten, nachdem 14 Tage zuvor erstmals Angina pectoris aufgetreten war. Abbildung 4 zeigt die wichtigsten, bei ihm erhobenen Untersuchungsbefunde.

Im Ruheelektrokardiogramm sind jetzt nur noch linkspräkordiale Erregungsrückbildungsstörungen mit T-Abflachungen als Hinweis auf das abgelaufene Geschehen erkennbar. Unter Belastung traten ab 100 Watt ST-Streckensenkungen besonders in den Ableitungen V_4 und V_6 auf, gleichzeitig setzte Angina pectoris ein. Bei 125 Watt wurde die Belastung bei deutlichen ischämischen Veränderungen beendet und zuvor die Injektion von Thallium vorgenommen. Das Blutdruck- und Frequenzverhalten unter der Belastung war unauffällig.

In der Koronarangiographie zeigt sich als Ursache des Infarktes ein Totalverschluß des Ramus interventrikularis anterior der Arteria coronaria sinistra. Der poststenotische Anteil des Gefäßes wird über die Arteria coronaria dextra und den posterolateralen Ast des Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra retrograd aufgefüllt, wobei der Ramus circumflexus selbst auch Veränderungen aufweist, welche aber nur geringgradig ausgeprägt sind. Funktionsstörungen der linken Herzkammer konnten ventrikulographisch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Der szintigraphische Befund bestätigt voll die Ergebnisse der Angiographie. In der in Abbildung 4c dargestellten Projektionsebene 45^{o} LAO zeigt sich eine eindeutige Speicherungsminderung für 201-Thallium im septalen Segment. In den anderen Ebenen sind außerdem noch Defekte im anterioren und auch im apikalen szintigraphischen Segment zu sehen.

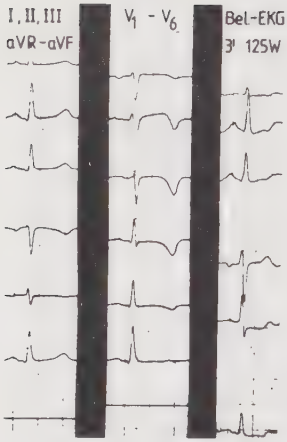


Abb. 4a

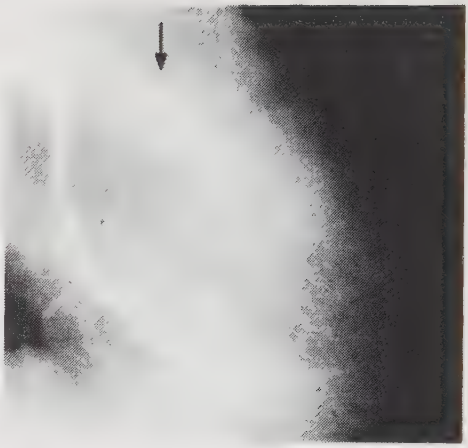


Abb. 4b

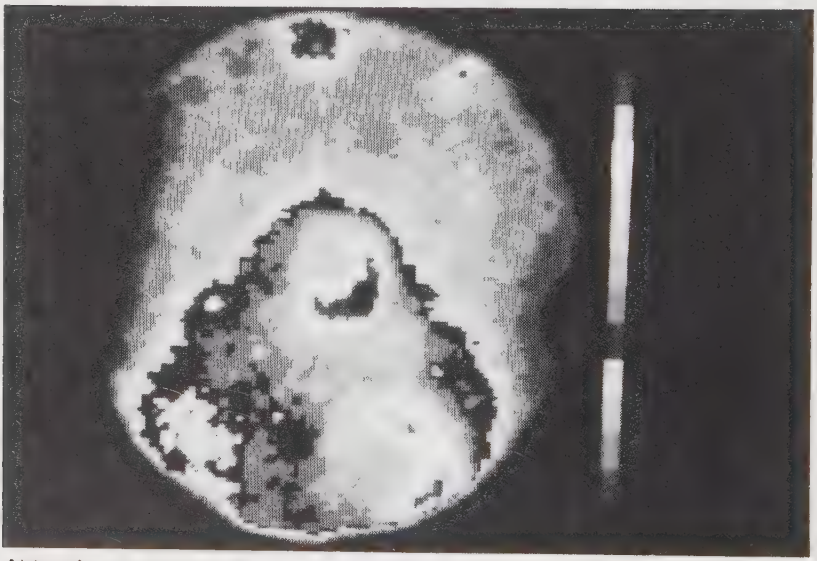


Abb. 4c

Abb. 4: Patient W.H.
a: Im Ruhe-EKG anteroseptale Infarktnarbe.
b: Koronarangiographisch Totalverschluß der LAD.
c: Im Szintigramm in 45° LAO Speicherdefekt im septalen Segment.

5.6.2. Patient T.B.

Dieser 61-jährige Patient litt seit 3 Jahren an zunehmender Angina pectoris, zuletzt auch in Ruhe, mit ebenfalls zunehmend verminderter Belastungsfähigkeit und Dyspnoe.

In dem in Abbildung 5a dargestellten Elektrokardiogramm sind sichere Hinweise für einen abgelaufenen Infarkt nicht erkennbar. Es bestanden lediglich, in der Abbildung allerdings nicht dargestellte, gehäufte, monotope, festgekoppelte, linksventrikuläre Extrasystolen, zum Teil auch in Bigeminusform. Bei Belastung nahmen die Extrasystolen bis zur höchsten geleisteten Stufe von 100 Watt ab unter gleichzeitiger Ausbildung von linkspräkordialen Erregungsrückbildungsstörungen.

Im Thalliumszintigramm zeigt sich in 45^{o} LAO ein Speicherdefekt lediglich im posterolateralen Segment, alle übrigen Segmente weisen, auch in den anderen Ebenen, eine normale Speicherung auf.

Diesem szintigraphischen Befund entspricht das Ergebnis der Koronarangiographie, in der eine isolierte, subtotale Stenose des Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra zur Darstellung kommt. Der Hauptstamm der linken Koronararterie ist zwar verkalkt, sein Lumen jedoch frei. Ebenso sind auch die rechte Herzkranzarterie und der Ramus interventrikularis anterior der linken frei von Strömungsbehinderungen. Auch die Ventrikulographie ist unauffällig.

5.6.3. Patient L.H.

Dieser 43-jährige Patient hatte vor 1 Jahr, 14 Tage nach dem erstmaligen Auftreten von Angina pectoris bei Belastung, einen Hinterwandinfarkt erlitten. Abbildung 6 zeigt die bei ihm erhobenen Befunde.

Im Ruheelektrokardiogramm besteht eine inferiorposteriore Myokardinfarktnarbe mit Q-Zacken in den Ableitungen II, III

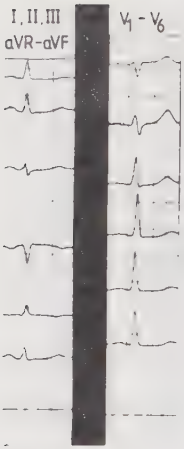


Abb. 5a

Abb. 5b

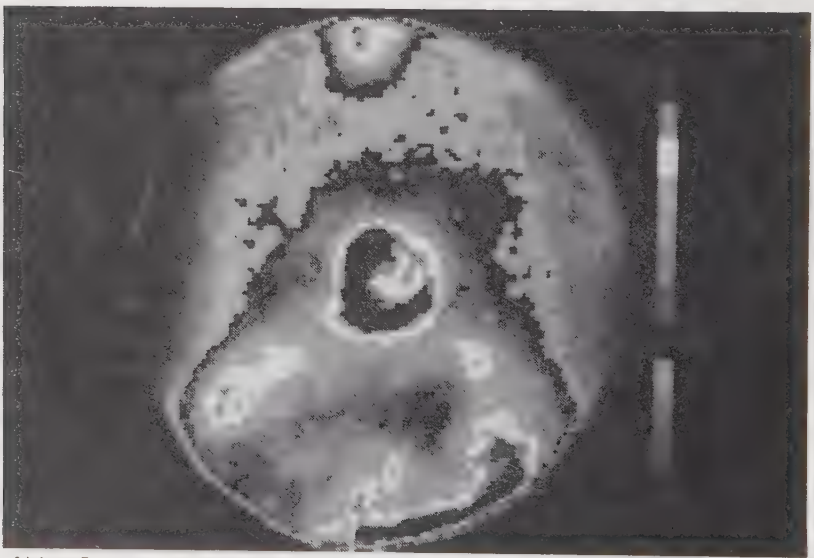


Abb. 5c

Abb. 5: Patient T.B.
a: Im EKG kein sicherer Hinweis auf eine Infarktnarbe.
b: Angiographisch isolierter subtotaler Verschluß der LCX.
c: Im Szintigramm Speicherdefekt im posterolateralen Segment in 45° LAO.

Abb. 6a

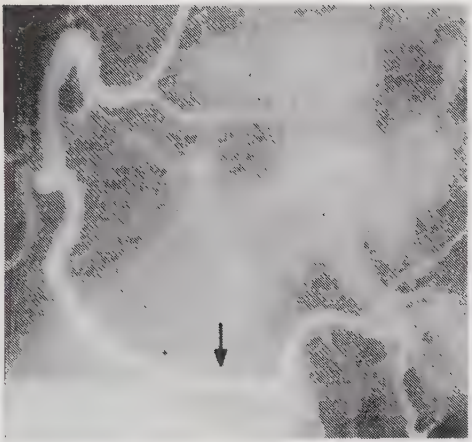


Abb. 6b

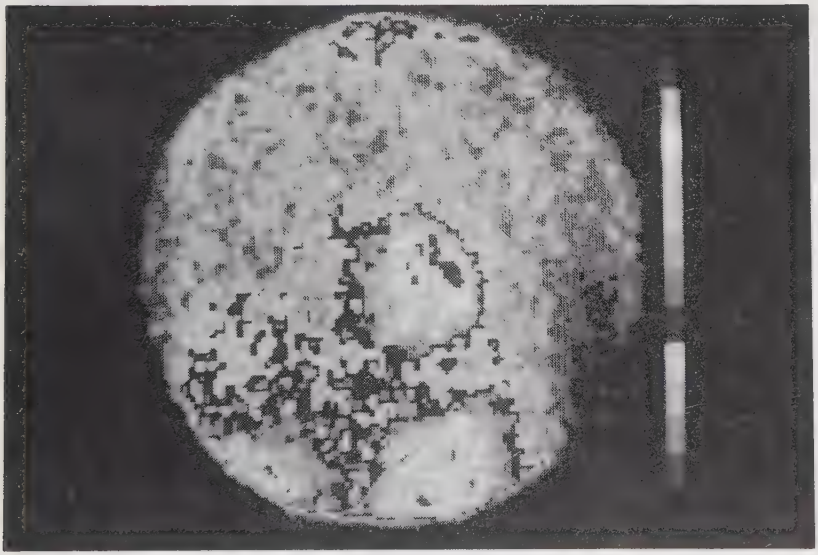


Abb. 6c

Abb. 6: Patient L.H.
a: Im Ruhe-EKG inferiorposteriore Infarktnarbe. Darüberhinaus unauffälliges Belastungs-EKG.
b: Angiographisch subtotaler Verschluß der RCA.
c: Im Szintigramm Defekt im inferioren und im apikalen Segment in 30° RAO.

und aVF sowie T-Negativierung in III. Das Belastungselektrokardiogramm war darüberhinaus unauffällig. Der Patient konnte 150 Watt leisten, ohne daß Beschwerden einsetzten. Er erreichte dabei die altersentsprechende Ausbelastungsherzfrequenz, ohne daß Anzeichen einer koronararteriellen Ischämie auftraten.

In der Koronarangiographie stellt sich unmittelbar vor der Aufzweigung des Hauptstamms der Arteria coronaria dextra in den Ramus interventrikularis posterior und den posterolateralen Ast eine subtotale Stenose des Gefäßes bei Rechtsversorgungstyp dar. Die Arteria coronaria sinistra ist makroskopisch in ihrem gesamten Verlauf frei von Wandveränderungen. Dem vorliegenden Verschluß der rechten Kranzarterie entspricht ventrikulographisch eine akinetische Zone im Bereich der Hinterwand.

Auch das Thalliumszintigramm erfaßt diesen Bereich mit gestörter Myokardperfusion und Ventrikelfunktion. In 30^{o} RAO besteht ein deutlicher Speicherdefekt im inferioren und im apikalen szintigraphischen Segment, der auch in den anderen Ebenen, in denen diese Segmente erfaßt werden, erkennbar ist.

5.6.4. Patient H.R.

Bei diesem jetzt 57-jährigen Patienten war es vor 5 Jahren zu einem anterolateralen Myokardinfarkt mit Reinfarkt vor einem Jahr gekommen. Seither bestand persistierende Angina pectoris bei Belastung und auch in Ruhe. Abbildung 7 zeigt die Befunde.

Im Elektrokardiogramm bestehen eine inferiore Infarktnarbe sowie ein ausgedehnter, noch relativ frischer, transmuraler Vorderwandinfarkt mit R-Verlust bis V_4, Q-Zacken und Endstreckenveränderungen bis V_6 sowie persistierenden ST-Streckenhebungen.

In der Koronarangiographie zeigt sich ein vollständiger Verschluß der Arteria coronaria dextra im proximalen Drittel.

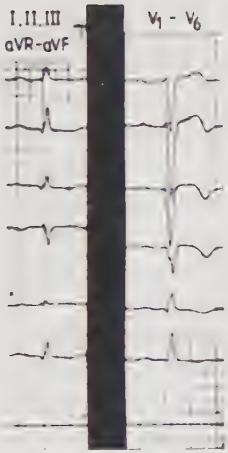


Abb. 7a

Abb. 7b

Abb. 7c

Abb. 7: Patient H.R.
a: Im Ruhe-EKG inferiore Infarktnarbe und ausgedehnter Vorderwandinfarkt.
b: In der Angiographie Totalverschluß der RCA und der LAD.
c: Im Szintigramm, hier in 45^{o} LAO, ist lediglich das posterolaterale Segment noch erhalten.

Von der Arteria coronaria sinistra ist nur der Stamm unauffällig. Der Ramus interventrikularis anterior ist, wie auch schon die rechte Koronararterie, unmittelbar nach dem Abgang seines diagonalen Astes total verschlossen. Auch der Ramus circumflexus weist Wandunregelmäßigkeiten auf, die aber hämodynamisch nicht wirksam sind. Sowohl die Arteria coronaria dextra, wie auch der Ramus interventrikularis anterior der Arteria coronaria sinistra füllen sich distal der Stenosen nur diskret über schlecht ausgebildete Kollateralen. Die Ventrikulographie zeigt massive Funktionsstörungen des linksventrikulären Myokards mit einer Hypokinesie der Hinterwand und einem Aneurysma der Vorderwand mit Dyskinesie und Hypokinesie im gesamten übrigen Bereich der Vorderwand.

Die Schwere der Erkrankung wird auch durch die Szintigraphie deutlich. Von allen 5 szintigraphischen Segmenten des linksventrikulären Myokards weist nur noch das posterolaterale eine deutliche Thalliumanreicherung auf. In allen 4 anderen Segmenten ist die Speicherung signifikant vermindert.

5.7. Nebenwirkungen

Bei den für diese Studie untersuchten 42 Patienten konnten Nebenwirkungen irgendeiner Art, die auf die Untersuchung zurückzuführen gewesen wären, in keinem Fall beobachtet werden. Dies trifft sowohl auf die Belastung vor der Injektion der Substanz, als auch für die eigentliche Szintigraphie zu. Elektrokardiogramme, vor und nach der Untersuchung angefertigt, und auch die klinische und klinisch-chemische Untersuchung der Patienten erbrachte in keinem Fall einen Hinweis auf eine adverse Reaktion. Als einziges mußte von einem Teil der Patienten das Auftreten von Angina pectoris bei der der Szintigraphie vorausgehenden Belastung in Kauf genommen werden.

6. DISKUSSION

Jede neue Methode muß sich in Bezug auf ihre Anwendbarkeit und ihre Aussagemöglichkeiten zunächst an den bereits bestehenden, erprobten und bewährten Verfahren messen lassen.

Zum einen ist die Durchführbarkeit einer Methode im Rahmen des klinischen Routinebetriebes von Interesse. Für die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium ergeben sich hier keine allzugroßen Probleme. Benötigt wird einmal eine Einrichtung zur quantifizierten Belastung der Patienten unter ständiger Überwachung der Herzfunktionen durch ein Elektrokardiogramm, wie sie aber in jeder kardiologischen Abteilung verfügbar ist. Probleme ergeben sich hier nicht von der technischen Seite, sondern, wenn überhaupt, von der personellen. Die Belastung des Patienten vor der Injektion des Tracers muß, um die Aussagemöglichkeiten der Methode ausschöpfen zu können, möglichst hoch sein. Der Patient muß dabei unbedingt so weit belastet sein, daß eine eventuell vorhandene Strömungsbehinderung sich hämodynamisch auch auszuwirken beginnt. Dazu ist es aber erforderlich, die Belastung bis zum Auftreten von eindeutigen, ischämiebedingten Veränderungen im Elektrokardiogramm oder bis zum Erreichen der altersentsprechenden Ausbelastungsherzfrequenz fortzusetzen (Hamilton et al., 1977 und Lichte, 1977). Damit wird aber in potentiell gefährliche Bereiche vorgestoßen, insbesondere kann es unter Umständen zur Ausbildung von Rhythmusstörungen kommen, auch in ihrer gefährlichsten Form, dem Kammerflimmern (Lang, 1976). Deshalb sollte diese Belastung nur von einem qualifizierten Kardiologen vorgenommen werden, der die Anzeichen einer solchen Störung möglichst früh erkennen kann und auch dann nur, wenn die entsprechenden Gegenmaßnahmen gewährleistet sind, wenn also insbesondere die Möglichkeit zur Kardioversion gegeben ist. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten sind Zwischenfälle dieser Art zwar niemals vorgekommen, trotzdem darf die mögliche Gefährdung der Patienten in dieser Phase der Untersuchung nicht unterschätzt werden.

Ein weiteres Problem ergibt sich unter Umständen von der Seite des Patienten selbst. Dieser muß vor und auch während der Belastung durch den ausführenden Arzt ausreichend motiviert werden, die Belastung durchzustehen, bis die oben angeführten Abbruchkriterien auch tatsächlich erreicht sind. Ein vorzeitiges Abbrechen der Belastung wegen Erschöpfung oder aus Furcht vor dem Einsetzen von Angina pectoris sollte nach Möglichkeit vermieden werden, da dann die in der Methode ruhenden Möglichkeiten nicht voll ausgeschöpft würden.

Eine mehr organisatorische Schwierigkeit liegt in den biokinetischen Eigenschaften des Thalliums begründet. Durch die nach Beendigung der Belastung sehr schnell einsetzende Redistribution und wegen der aus Strahlenschutzgründen nicht beliebig steigerbaren Dosierung, ist der Zeitraum, in dem optimale Aufnahmen gewonnen werden können, vorgegeben und muß zur Vermeidung von Fehlinterpretationen besonders bei Patienten mit nicht infarktbedingten Minderperfusionen auch eingehalten werden (Hör et al., 1977). Da die für die Erstellung einer Aufnahme erforderliche Zeit aber durch die strahlungsphysikalischen Eigenschaften der Substanz ebenfalls vorgegeben ist und ohne eine, andererseits aber nicht vertretbare Dosissteigerung auch nicht verkürzt werden kann, wenn nicht qualitative Einbußen in Kauf genommen werden wollen, muß mit der Durchführung der Szintigraphie möglichst bald nach dem Ende der Belastung begonnen werden, also möglichst sofort mit dem Abschluß der initialen Verteilung des Thalliums 10 Minuten nach der Injektion (Bradley-Moore et al., 1975). Dazu wäre es aber eigentlich erforderlich, die Belastung im gleichen Raum durchzuführen, wie die anschließende Szintigraphie. Wo dies, wie auch in dieser Untersuchung, nicht möglich ist, muß dafür dann ein raschest möglicher Transport des Patienten von der einen Einrichtung zur anderen sichergestellt sein. Von der Seite der Handhabung der Substanz selbst ergeben sich dagegen, aufgrund ihrer günstigen Halbwertszeit, keine Schwierigkeiten.

Die Durchführung der eigentlichen Szintigraphie dürfte ebenfalls kaum Probleme bereiten. Als technische Voraussetzung sind lediglich eine Szintillationskamera mit einem Vielzweck-Parallelloch-Niedrigenergiekollimator und ein geeignetes Datenverarbeitungssystem erforderlich. Günstig ist eine nicht zu alte Kamera, da frühere Modelle die anfallende, niederenergetische Strahlung weniger gut zu verarbeiten vermögen. Spezielle, an die Methode angepaßte Einrichtungen oder Veränderungen werden nicht benötigt. Es ist auch nicht erforderlich, die Aufnahmen über ein simultan abgeleitetes Elektrokardiogramm zu triggern. Damit reichen die heute in jeder nuklearmedizinischen Abteilung schon vorhandenen Geräte aber für die Durchführung dieser Untersuchung vollständig aus (Logic und Wagner, 1976).

Der andere wesentliche Gesichtspunkt ist die Zuverlässigkeit einer Methode. Als Vergleichsmaßstab kann in diesem Fall nur die Koronarangiographie dienen. Sie erlaubt als einziges Verfahren eine direkte und damit, zumindest innerhalb eines gewissen Rahmens, auch objektive Beurteilung der an den Koronararterien vorhandenen Veränderungen, ist jedoch auch nicht ganz unproblematisch. Schwierigkeiten ergeben sich einmal bei der Quantifizierung der erkannten Veränderungen und damit auch bei der Abschätzung ihrer hämodynamischen Auswirkungen. So gibt es Patienten, bei denen trotz signifikanter Koronararterienstenosen von 75 % und mehr der nach der Xenon-Auswaschmethode bestimmte, persistierende Blutfluß noch vollkommen normale, Patienten mit freien Gefäßen vergleichbare oder nur um ein nicht signifikantes Ausmaß verminderte Werte erreicht (Lichtlen, 1977). Zum anderen erlaubt es die Koronarangiographie nur, an den größeren Gefäßen lokalisierte Veränderungen zu erkennen. Veränderungen der myokardialen Mikrozirkulation vermag sie dagegen nicht aufzudecken (Felix et al., 1974). Darüber hinaus ist die Methode auch nicht frei von, zum Teil doch recht schwerwiegenden, Nebenwirkungen. Bei einer großen Studie, in der in 173 Abteilungen zusammen fast 47 000 Patienten koronarangiographiert wurden, traten bei 1,3 % aller

Patienten solche gravierenden Komplikationen auf. So erlitten 0,61 % während der Untersuchung einen Myokardinfarkt, 0,23 % eine zerebrale Embolie und 0,45 % oder 209 der Patienten starben gar während der Untersuchung. Dazu kam noch eine ganze Reihe anderer Komplikationen, wie Kammerflimmern, Thrombosen, Blutungen und die Ausbildung eines Pseudoaneurysmas und seltener ein akutes Nierenversagen, eine Embolie der Arteria centralis retinae, Milzinfarzierung, Perforation und Dissektion der Aorta abdominalis, Infektionen, Septikämie und mehr (Adams et al., 1973). Demgegenüber sind für die Thalliumszintigraphie Nachteile dieser Art bisher nicht bekannt geworden.

Außer mit der Koronarangiographie wurden die szintigraphischen Ergebnisse aber auch noch mit dem Belastungselektrokardiogramm verglichen und auch das Bestehen von Angina pectoris berücksichtigt.

Für die quantitative, rechnerische Bestimmung der Zuverlässigkeit der szintigraphischen Aussagen wurden dann zwei Größen herangezogen. Zum einen war dies die Sensitivität der Methode. Sie stellt ein Maß für die Fähigkeit eines Verfahrens dar, alle tatsächlich vorhandenen Veränderungen auch zu erkennen. In diesem Fall wurde sie also bestimmt als Verhältnis der Anzahl der Patienten, die sowohl ein pathologisches Szintigramm bzw. Elektrokardiogramm oder Angina pectoris, als auch eine pathologische Koronarangiographie hatten, zur Gesamtzahl aller Patienten mit einem pathologischen Angiogramm. Rechnerisch ermittelt wird sie nach der Formel

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positive} \quad x \quad 100}{\text{richtig positive + falsch negative}}$$

und in Prozent angegeben. Eine gute Sensitivität schließt also das Vorhandensein einer Vielzahl falsch negativer Befunde aus.

Die andere wichtige Bezugsgröße ist die Spezifität. Sie gibt die Fähigkeit einer Methode an, Veränderungen nur dann als pathologisch zu erkennen, wenn sie auf eine ganz bestimmte, vorher zu definierende Ursache zurückzuführen sind. Für eine gute Spezifität dürfen also nur möglichst wenige, gleichartige, aber auf eine andere als die definierte Ursache zurückzuführende Veränderungen, also falsch positive Befunde vorhanden sein. Bestimmt wird sie nach der Formel

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negative} \times 100}{\text{richtig negative} + \text{falsch positive}}$$

und ebenfalls in Prozent angegeben. In diesem Fall repräsentiert sie also das Verhältnis der Patienten mit negativem Szintigramm oder Elektrokardiogramm bzw. ohne Angina pectoris und zugleich freien Herzkranzgefäßen zur Gesamtzahl aller Patienten mit negativer Koronarangiographie (Nacke und Gerdel, 1975).

In Tabelle 13 sind alle Befunde, die bei den 42 Patienten erhoben wurden, noch einmal zusammengefaßt unter dem Gesichtspunkt ihres Ausfalls im Vergleich zur Koronarangiographie. Aus den dort zusammengestellten Zahlen lassen sich dann sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität der drei zum Vergleich stehenden Methoden in der oben angegebenen Weise errechnen.

Von den insgesamt 31 Patienten, bei denen eine Koronarstenose mit oder auch ohne Infarkt nachgewiesen wurde, hatten 28 im Szintigramm ein Ergebnis, das voll dem koronarangiographischen Befund entsprach. Von den 3 als falsch negativ bezeichneten Patienten hatten 2 ein normales Szintigramm bei signifikanter Koronarstenose, 1 wies ein zusätzliches, der Koronarangiographie nicht entsprechendes Segment mit verminderter Speicherung auf. Unabhängig von der Art der Abweichung des szintigraphischen Befundes vom koronarangiographisch ermittelten müssen alle diese 3 Patienten für die Berechnung der Sensitivität aber, in Bezug auf die Koronarangiographie, als falsch negativ bezeichnet werden, da der

Gesamt 42	Szintigraphie	Elektrokardiographie	Angina pectoris
Koronare Herz-erkrankung 31	Sensitivität r.p. 28 f.n. 3 90 %	Sensitivität r.p. 24 f.n. 7 77 %	Sensitivität r.p. 27 f.n. 4 87 %
freie Gefäße 11	Spezifität r.n. 7 f.p. 4 64 %	Spezifität r.n. 6 f.p. 5 55 %	Spezifität r.n. 2 f.p. 9 18 %

Tab. 13: Zusammenstellung der Ergebnisse von Szintigraphie, Elektrokardiographie und der anamnestischen Angabe von Angina pectoris, bezogen auf ihren Ausfall im Vergleich zur Koronarangiographie.
Zur Erklärung der Abkürzungen: r.p. = richtig positiv
f.n. = falsch negativ
r.n. = richtig negativ
f.p. = falsch positiv

szintigraphische Befund dem koronarangiographischen nicht entspricht. Werden die in der Tabelle genannten Zahlen in die angegebene Formel eingesetzt, ergibt sich als Sensitivität der Szintigraphie im Vergleich zur Koronarangiographie ein Wert von 90 % für die Erkennung von minderperfundierten Bezirken. Das Ruhe- oder Belastungselektrokardiogramm wies demgegenüber nur in 24 Fällen die einer koronararteriellen Ischämie entsprechenden Veränderungen auf, was einer Sensitivität von 77 % entspricht. Angina pectoris bestand bei 27 Patienten. Die Sensitivität dieser anamnestischen Angabe beträgt bei den hier untersuchten Patienten demnach 87 %.

Von den 10 Patienten ohne Nachweis von Stenosen der Koronararterien zuzüglich des einen Patienten mit der Koronaranomalie, bei dem der übrige Befund an den Gefäßen aber auch unauffällig war, wurde ein normales Szintigramm in 7 Fällen gesehen, ein pathologisches, in diesem Fall also falsch positives in 4. Daraus ergibt sich eine Spezifität von 64 % für die Szintigraphie. Demgegenüber wies das Elektrokardiogramm nur eine Spezifität von 55 % auf, die anamnestische Angabe von Angina pectoris gar nur von 18 %.

Von den drei hier einander gegenübergestellten Verfahren zur Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung weist die Thalliumszintigraphie also, zumindest bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten, sowohl die beste Sensitivität, als auch die höchste Spezifität auf. Hierzu muß noch angemerkt werden, daß in die Berechnung beider Größen auch die drei Patienten eingehen, bei denen eine Kardiomyopathie bestand. Würde man aber die szintigraphischen Befunde nicht nur auf die Koronarangiographie beziehen, sondern auch die myokardialen Veränderungen dieser drei Patienten bei der Berechnung mit berücksichtigen, was durch Heranziehung der Ergebnisse einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einer gegenüber der Koronarangiographie geringeren Belastung für die Patienten möglich wäre, so ergäbe sich für die Sensitivität des Szintigramms ein Wert von 91 % und für die Spezifität immerhin noch ein

solcher von 88 %.

Diese Ergebnisse lassen deutlich erkennen, daß die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium eine sehr gute und zugleich doch einfache Möglichkeit darstellt, eine Perfusions- oder Zellfunktionsstörung des Myokards nachzuweisen. Schwieriger wird es dagegen, bei einem pathologischen Ausfall des Szintigramms aus dieser Tatsache Rückschlüsse auf die Ursache des Geschehens zu ziehen. Ist es noch möglich, zwischen infarktbedingter und nicht durch einen Infarkt verursachter Minderperfusion durch Untersuchungen mit und ohne Belastung oder durch Spätaufnahmen zu differenzieren, so wird die Unterscheidung zwischen Minderperfusion und nicht durch eine Zirkulationsstörung bedingten Zellfunktionsstörungen, zum Beispiel bei einer Kardiomyopathie, unmöglich.

Trotzdem eignet sich die Methode sehr gut dazu, Veränderungen am Myokard, gleich welcher Ursache, erst einmal aufzudecken oder auch auszuschließen.

Deutlicher als bei alleiniger Betrachtung der Szintigraphie wird die Qualität der Methode bei Berücksichtigung der Kombination mit der ebenfalls sehr einfach durchzuführenden Elektrokardiographie.

Unter allen untersuchten 42 Patienten gab es keinen mit pathologischem Szintigramm und zugleich pathologischem Elektrokardiogramm, bei dem die Gefäße in der Koronarangiographie frei von Veränderungen gewesen wären. Wenn also bei einem Patienten sowohl das Szintigramm, als auch das Elektrokardiogramm pathologisch ausfallen, kann dies praktisch als Beweis für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung gewertet werden.

Auf der anderen Seite gab es ebenso keinen Patienten mit normalem Szintigramm und zugleich normalem Elektrokardiogramm bei dem in der Koronarangiographie Veränderungen hätten nachgewiesen werden können. Sind bei einem Patienten also sowohl das Szintigramm, als auch das Elektrokardiogramm unauffällig, schließt dies das Bestehen einer koronaren Herzerkrankung mit ebenfalls großer Sicherheit aus.

Die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium wird damit zu einem wichtigen und zuverlässigen Bestandteil der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. Für die Durchführung der Szintigraphie gibt es inzwischen einige gut definierte Indikationsbereiche, innerhalb derer sie wertvolle Informationen liefern kann.

Zum einen ist dies der Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit einem pathologischen Ruheelektrokardiogramm. Die Szintigraphie ermöglicht hier die Unterscheidung zwischen artefiziellen, z.B. digitalisbedingten, oder unspezifischen ST-Veränderungen und echten, auf eine koronararterielle Minderperfusion zurückzuführenden Veränderungen des Elektrokardiogramms. Sie liefert darüberhinaus auch dann noch zuverlässige Informationen, wenn das Elektrokardiogramm in Bezug auf die Erkennung einer koronaren Herzerkrankung, z. B. durch das gleichzeitige Vorliegen eines Schenkelblocks, nur schwer oder gar nicht auswertbar ist oder eine Erhöhung der Serumenzyme in Folge extrakardialer Ursachen vorliegt (Zaret, 1976).

Die zweite, vielleicht wichtigste Indikation überhaupt ist die Beurteilung von Patienten ohne subjektive Beschwerden, bei denen aber das Belastungselektrokardiogramm eine koronare Herzerkrankung vermuten läßt. Von diesen Patienten mit pathologischem Elektrokardiogramm, aber ohne Angina pectoris, ist bei wenigstens 10 % das Ergebnis des Elektrokardiogramms falsch positiv, liegt also gar keine koronare Herzerkrankung vor (Froelicher et al., 1976; Kasser und Bruce, 1969; Mason et al., 1967). In einer anderen Untersuchung fand sich sogar bei rund zwei Dritteln der beschwerdefreien Patienten mit pathologischem Elektrokardiogramm eine normale Koronarangiographie und ebenso ein normales Szintigramm (Berman, 1976). Diese Patienten gilt es mit nichtinvasiven Methoden herauszufinden, um ihnen die Belastungen und Risiken einer Koronarangiographie zu ersparen, wofür die Thalliumszintigraphie sich als einfache und gefahrlose, vor allem in Verbindung mit dem Elektrokardiogramm aber doch sehr aussagekräftige Methode anbietet.

Ein drittes Anwendungsgebiet der Thalliumszintigraphie bildet die Gruppe der Patienten mit typischen oder atypischen Brustschmerzen, aber normalem oder grenzwertigem Belastungselektrokardiogramm. Gerade bei diesen Patienten ist aber die Sensitivität des Belastungselektrokardiogramms nur relativ niedrig. Hier stellt die Myokardszintigraphie mit ihrer hohen Sensitivität ein wesentliches Hilfsmittel für die Entscheidung dar, welche dieser Patienten einer Koronarangiographie zugeführt werden sollten und welche nicht (Pitt, 1976).

Aber nicht nur bei diesen Patienten mit zum Teil sich widersprechenden Befunden ist die Durchführung einer Myokardszintigraphie mit 201-Thallium sinnvoll, auch wenn eine koronare Herzerkrankung bereits eindeutig durch andere Verfahren nachgewiesen ist kann die Szintigraphie zusätzliche Informationen vermitteln. In besonderem Maß gilt dies für Patienten, bei denen eine Bypassoperation in Frage kommt. Hier stellt die Szintigraphie eine wertvolle Ergänzung der Angiographie dar, da die beiden Verfahren an unterschiedlichen Punkten ansetzen. Die Angiographie zeigt die spezielle Koronaranatomie des jeweiligen Patienten und die Lokalisation der vorhandenen Veränderungen, kann aber keine objektiven Kriterien für das Maß der Zirkulationsstörungen, die durch diese Veränderungen bedingt sind, liefern, weil der Grad der Perfusionsminderung nicht notwendigerweise immer mit der Stärke der Querschnittsreduzierung des betroffenen Gefäßes ansteigt. So ist es möglich, daß trotz starker Einengung des Gefäßlumens um 75 % oder mehr der poststenotische Blutfluß noch vollkommen normale Werte erreicht oder auch bei nur mäßig ausgeprägter Stenose eine signifikante Minderung der poststenotischen Durchblutung vorliegt (Lichtlen, 1977). Die Angiographie kann also nur die Stenosen aufzeigen, nicht aber die Versorgungssituation des hinter der Stenose gelegenen Myokards. Diese Lücke in der präoperativen Diagnostik von Koronararterienstenosen läßt sich durch die Myokardszintigraphie schließen. Sie kann die Angiographie nicht ersetzen, da sie über die Anatomie der

Gefäße und die Lokalisation der Veränderungen keinen Aufschluß gibt und auch nicht mögliche Implantationsstellen für das Kollateralgefäß zeigt, liefert dafür aber ein Bild des poststenotischen Perfusionszustandes, ergänzt also die Ergebnisse der Angiographie. Damit zeigt sie aber auch, ob eine koronare Bypassoperation überhaupt erfolgversprechend und sinnvoll ist, ob nämlich die Versorgung des Myokards durch die Stenose tatsächlich gestört ist und demnach durch eine Operation zu verbessern wäre und ob im poststenotischen Stromgebiet noch vitales, myokardiales Gewebe vorhanden ist, das von einer Verbesserung der Perfusion profitieren könnte (Pohost und Strauss, 1976).

Nach der Operation bietet die Szintigraphie eine einfache Möglichkeit zur Kontrolle des Therapieerfolges. Subjektiv stellt sich zwar bei 85 % der operierten Patienten eine Besserung der Beschwerdesymptomatik ein, sie leiden also nicht mehr unter Angina pectoris, es war aber bisher nur schwer möglich zu unterscheiden, ob diese Besserung durch eine Wiederherstellung der Blutversorgung bedingt war, oder ob perioperativ ein kleiner Infarkt stattgefunden hatte, was das Ausbleiben der Schmerzen ebenfalls erklären kann. Hier bietet sich die Thalliumszintigraphie als einfaches Verfahren zur Kontrolle der Bypassfunktion an und ermöglicht aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit und guten Verträglichkeit auch wiederholte Untersuchungen zur Verlaufsbeobachtung (Pitt, 1976).

Zu diesen Anwendungsgebieten kommt dann noch ein weiteres, sehr wichtiges hinzu. Die Thalliumszintigraphie ermöglicht nämlich als einziges, zur Zeit verfügbares Verfahren die bildliche Darstellung eines akuten frischen Myokardinfarktes.

Die bisher dafür gebräuchlichen Substanzen, 99m-Tc markiertes Pyrophosphat, Glucoheptonat und Tetracyclin, zeigen einen frischen Infarkt erst frühestens 24 Stunden nach seinem Auftreten (Adler, 1976).

Demgegenüber erlaubt die Thalliumszintigraphie dies bereits kurze Zeit nach dem akuten Ereignis, wenn nämlich die

Aktivität der Membran-Na-K-ATPase durch die Ischämie wenige Minuten nach dem Einsetzen der Symptome abzunehmen beginnt. Am besten sind die Ergebnisse innerhalb der ersten 6 Stunden nach Beginn des Geschehens, in einer Zeit also, wo früher eine szintigraphische Darstellung des Defekts nicht möglich war und wo weder Elektrokardiogramm noch Labor sichere Ergebnisse zu liefern in der Lage sind (Wackers et al., 1977). Ein weiterer großer Vorteil der Szintigraphie besteht darin, daß sie auch dann noch aussagekräftig bleibt, wenn andere diagnostische Verfahren, wie z.B. die Serumenzymbestimmung nach vorausgegangener Reanimation oder das Elektrokardiogramm bei gleichzeitigem Vorliegen eines Schenkelblockes nicht mehr oder nur eingeschränkt verwertbar sind. Diese frühzeitige Diagnosestellung erlaubt eine ebenfalls sehr rasche, adäquate Therapie, wodurch eine möglichst gute Rückbildung der Infarktausdehnung, beobachtet wurden bis zu 30 % in 24 Stunden, gewährleistet wird. Der Nachteil der Thallium-Szintigraphie beim frischen Myokardinfarkt besteht darin, daß ein Speicherdefekt nicht zwingend auch das Vorliegen eines akuten Infarktes bedeutet. Ist es durch Spätaufnahmen noch möglich, zwischen einer Nekrose und einer reversiblen Minderperfusion zu unterscheiden, so läßt sich ohne Vorbefunde nichts über das Alter eines infarktbedingten Speicherdefektes aussagen. Diese Differenzierung zwischen frischem und altem Infarkt erlaubt nur eine zusätzlich durchgeführte Untersuchung mit einer der oben angeführten Substanzen, die sich spezifisch nur in frischen Nekrosen anreichern (Zaret, 1976). Ebenfalls zu keinen verwertbaren Ergebnissen führen nur sehr kleine Infarzierungen. Die Mindestausdehnung einer myokardialen Ischämie, die für eine Darstellung im Szintigramm vorliegen muß, beträgt etwa die Hälfte der an der jeweiligen Stelle vorhandenen Myokarddicke oder bei transmuraler Lokalisation rund 2,5 cm (Pohost und Strauss, 1976).

Darüber hinaus ist eine Anwendung von 201-Thallium bei allen anderen Erkrankungen des Herzmuskels denkbar, die mit einer Verminderung oder Vermehrung der vitalen, funk-

tionellen Myokardmasse einhergehen. Sowohl eine Hypertrophie des ventrikulären oder atrialen Myokards als Folge einer erhöhten Belastung des Herzens z.B. bei Klappenvitien läßt sich darstellen, wie auch die Verminderung der Muskelmasse in hypo- oder akinetischen Bezirken. Auch Schädigungen des Herzmuskels bei Kardiomyopathien und bei der Sarkoidose des Myokards lassen sich erkennen und in ihrem Verlauf beobachten (Bürger et al., 1977; Bulkley et al., 1975; Bulkley et al., 1977; Cowley et al., 1977; Kondo et al., 1978).

Trotz dieses breiten Spektrums möglicher Anwendungsgebiete ist die Hauptindikation der Myokardszintigraphie mit 201-Thallium wohl doch die Diagnostik der koronaren Herzerkrankung ohne Infarkt. Hier erlaubt sie mit großer Sensitivität die Darstellung von minderperfundierten Myokardbezirken und durch die Anfertigung von Frühaufnahmen nach vorausgegangener Belastung sowie von Spätaufnahmen die Differenzierung von reversiblen Versorgungsstörungen und Infarktnarben. Die Genauigkeit der Methode übertrifft dabei die der bisher gebräuchlichen, nichtinvasiven Untersuchungsverfahren, insbesondere bei Ein-Gefäßerkrankungen, wo z.B. die Sensitivität des Belastungselektrokardiogramms relativ schlecht ist, verglichen mit der bei Mehrgefäßerkrankungen (Pitt, 1976).

Die zweite Hauptindikation bleibt daneben die Darstellung des akuten, frischen Myokardinfarktes.

Die Szintigraphie stellt hier eine wesentliche Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten dar. Sie kann sicherlich die bisher gebräuchlichen und bewährten Verfahren nicht ersetzen, da auch sie nur Informationen über einen Teil der kardialen Gesamtsituation des Patienten ermöglicht, dies aber auf einem Gebiet, das von den anderen nicht vollständig abgedeckt wird und bisher nicht in so einfacher und für den Patienten wenig belastender Weise erfaßt werden konnte. Sie kann auch dann noch eingesetzt werden, wenn ein invasives Vorgehen wegen der damit für den Patienten verbundenen Gefährdung nicht mehr vertretbar ist und ebenso auch dann, wenn andere Verfahren keine sicher verwertbaren Ergebnisse mehr ermöglichen.

Keines der zur Verfügung stehenden Verfahren kann für sich alleine erschöpfende Auskunft über das Ausmaß der vorliegenden Erkrankung liefern. Dies ermöglicht nur die Zusammenfassung der verschiedenen Untersuchungsergebnisse aller Verfahren. So wird aus einer Vielzahl unterschiedlicher Informationen über den Funktionszustand des Herzens ein vollständiges Bild vom Grad und der Schwere einer koronaren Herzerkrankung. Die Thalliumszintigraphie kann durch ihre einfache Durchführbarkeit, verbunden mit ihrer ausgezeichneten Zuverlässigkeit einen wichtigen Teil zur Entstehung dieses Gesamtbildes beitragen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Thallium-201 ist die jüngste einer Reihe von Substanzen, die für die intravenöse Myokardszintigraphie verwendet werden. Thallium wird dabei als monovalentes Kation in hydratisierter Form mit hoher Affinität über die Membran Na-K-ATPase in einem aktiven Prozess in die Myokardzelle eingeschleust. Das Verteilungsmuster der Anreicherung im Myokard wird hierbei einmal von der tatsächlichen Verteilung der kardialen Mikrozirkulation bestimmt, zum anderen durch die Anordnung von vitalem und nichtvitalem Myokardgewebe. Die im Szintigramm registrierte Aktivitätsabstufung ist in erster Linie abhängig von der anreichernden Myokardmasse. Deshalb stellt sich normalerweise auch nur das linksventrikuläre, nicht aber das rechtsventrikuläre oder atriale Myokard dar.

Die Handhabung ist unproblematisch. So liegt die Halbwertszeit mit 73 Stunden in einem für den klinischen Einsatz günstigen Bereich, die emittierte, niederenergetische Strahlung kann mit den gebräuchlichen Geräten ohne spezielle Modifikation zufriedenstellend aufgezeichnet werden. Gegenüber den bisher gebräuchlichen kaliumanalogen Substanzen sind dies wesentliche Fortschritte, auch in Bezug auf die biologischen Eigenschaften trifft dies zu. Insbesondere besitzt Thallium die größte, relative Myokardspezifität aller verfügbaren Substanzen. Die mit einer Untersuchung verbundene Strahlenbelastung darf zwar nicht vernachlässigt werden, liegt aber insgesamt in einem vertretbaren Rahmen. Nebenwirkungen, insbesondere pharmakotoxische, konnten bisher nicht beobachtet werden.

Aufgrund seiner besonderen biologischen Eigenschaften erlaubt 201-Thallium durch die Anfertigung von Frühaufnahmen kurz nach einer möglichst maximalen Belastung und von Spätaufnahmen nach Redistribution der Substanz die Unterscheidung von Infarktnarben und von reversiblen, poststenotischen Minderperfusionen an Hand einer einzigen Injektion.

Bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten

konnten myokardiale Perfusionsminderungen mit einer sehr großen Sensitivität erkannt werden, die diejenige der Belastungselektrokardiographie übertraf, die Zusammenfassung beider nichtinvasiver Methoden lieferte jedoch die besten Ergebnisse. So konnte gezeigt werden, daß ein pathologisches Szintigramm zusammen mit einem pathologischen Elektrokardiogramm das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung praktisch beweist, während ein normales Szintigramm bei gleichzeitig unauffälligem Elektrokardiogramm eine Erkrankung der Koronargefäße äußerst unwahrscheinlich werden läßt. Als Referenzmethode diente dabei die Koronarangiographie. Bezüglich der Spezifität müssen gegenüber der ausgezeichneten Sensitivität Abstriche in Kauf genommen werden. Trotzdem waren die Ergebnisse auch hier zufriedenstellend.

Die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium erlaubt als einzige nichtinvasive Methode die Beurteilung der kardialen Mikrozirkulation. Sie wird dadurch zu einer idealen Ergänzung der Koronarangiographie, die ihrerseits die makroskopischen Veränderungen aufdeckt.

Schließlich ermöglicht die Thalliumszintigraphie als einzige verfügbare Methode die Darstellung eines akuten, frischen Myokardinfarktes innerhalb der ersten Stunden nach seinem Auftreten.

Die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium verbindet demnach ausgezeichnete Zuverlässigkeit bei der Erkennung von minderperfundierten Gebieten und einfache Durchführbarkeit. Sie läßt sich auch dann noch erfolgreich anwenden, wenn die Ergebnisse von Elektrokardiogramm oder Labor nicht mehr verwertbar sind. Die bisher gebräuchlichen und bewährten Verfahren kann sie sicherlich nicht ersetzen, wohl aber auf einigen wichtigen Gebieten ergänzen. Für sich alleine kann sie ebensowenig wie die anderen Verfahren Auskunft über die kardiale Gesamtsituation eines Patienten geben. Dies ermöglicht nur die Zusammenfassung der Ergebnisse aller Methoden. Die Szintigraphie kann dabei ihren Teil zur Entstehung eines vollständigen Bildes von der Schwere einer koronaren Herzerkrankung beitragen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, D.F., D.B. FRASER and H.L. ABRAMS: The complications of coronary arteriography.
Circulation 48, 609 - 618 (1973).

2. ADLER, N., L.L. CAMIN and P. SHULKIN: Rat model for acute myocardial infarction: Application to technetium-labeled glucoheptonate, tetracycline and polyphosphate.
J. Nucl. Med. 17, 203 - 207 (1976).

3. ALDOR, E. und H. HEEGER: EKG-Veränderungen bei selektiver Koronarangiographie und Myokardszintigraphie.
Z. Kardiol. 62, 1078 - 1084 (1973).

4. ASHBURN, W.L. and H.R. SCHELBERT: Techniques for cardiac imaging.
Herz 2, 123 - 129 (1977).

5. ATKINS, H.L., T.F. BUDINGER, E. LEBOWITZ, A.N. ANSARI, M.W. GREENE, R.G. FAIRCHILD and K.J. ELLIS: Thallium-201 for medical use. Part 3: Human distribution and physical imaging properties.
J. Nucl. Med. 18, 133 - 140 (1977).

6. BANK, W.J., D.E. PLEASURE, K. SUZUKI, M. NIGRO and R. KATZ: Thallium poisoning.
Archives of Neurology 26, 456 - 464 (1972).

7. BECKER, L., R. FERREIRA and M. THOMAS: Comparison of 86-Rubidium and microsphere estimates of left ventricular blood flow distribution.
J. Nucl. Med. 15, 969 - 973 (1974).

8. BELLER, G.A. and T.W. SMITH: Radionuclide techniques in the assessment of myocardial ischemia and infarction.
Circulation Suppl. 1, 123 - 125 (1976).

9. BERMAN, D.S., A.F. SALEI, G.L. DeNARDO and D.T. MASON: Rest and exercise myocardial imaging with

Rb - 81 and the scintillation camera: Improved screening for significant coronary stenosis.
J. Nucl. Med. 16, 515 (1975).

10. BERMAN, D.S., A.F. SALEI, G.L. DeNARDO and D.T. MASON: Non invasive detection of regional myocardial ischemia using Rb - 81 and the scintillation camera.
Circulation 52, 619 - 629 (1975).

11. BERSIN, Th.: Biochemie der Mineral- und Spurenelemente. Frankfurt: Akademische Verlagsgesellschaft 1963.

12. BLOOR, C.M.: Functional significance of the coronary collateral circulation.
A Review. Amer. J. Path. 76, 561 - 588 (1974).

13. BONTE, F.J., R.W. PARKEY, K.D. GRAHAM, J. MOORE and E.M. STOKELEY: A new method for radionuclide imaging of myocardial infarcts.
Radiology 110, 473 - 474 (1974).

14. BOSSUYT, A. and M.H. JONCKHEER: Non invasive determination of the regional distribution of cardiac output: Effect of pharmacological agents on the distribution of Tl - 201.
J. Nucl. Med. 19, 973 (1978).

15. BOTTI, R.E., W.J. McINTYRE and W.H. PRITCHARD: Identification of ischemic area of left ventricle by visualisation of 43 - K myocardial deposition.
Circulation 47, 486 - 492 (1973).

16. BRADLEY-MOORE, P.R., E. LEBOWITZ, M.W. GREENE, H.L. ATKINS and A.N. ANSARI: Thallium - 201 for medical use. II: Biologic behavior.
J. Nucl. Med. 16, 156 - 160 (1975).

17. BRAUN,W. und A. DÖNHARDT: Vergiftungsregister.
Stuttgart: Thieme 1970.

18. BRITTEN, J.S. and M. BLANK: Thallium activation of the Na - K - activated ATPase of the rabbit kidney. Biochim. Biophys. Acta 159, 160 - 166 (1968).

19. BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie, 4. Auflage. Berlin, New York: Walter de Gruyter 1974.

20. BÖLL, U., H.P. NIENDORF, B.E. STRAUER and B. HAST: Evaluation of myocardial function with the 201 - Thallium scintimetry in various diseases of the heart. Europ. J. Nucl. Med. 1, 125 - 136 (1976).

21. BÖLL, U., B.E. STRAUER und B. HAST: Ergebnisse der 201 - Thallium - Szintimetrie des Herzens bei der koronaren Herzkrankheit. Dtsch. Med. Wschr. 101, 1088 - 1092 (1976).

22. BÖLL, U., B.E. STRAUER, B. HAST und H.P. NIENDORF: Die 201 - Thallium - Szintimetrie des Herzens als neues Verfahren zur funktionellen Differenzierung der koronaren Herzkrankheit. Fortschr. Röntgenstr. 124, 434 - 443 (1976).

23. BÖRGER, S., B.E. STRAUER und U. BÖLL: Determinanten der myokardialen 201 - Thallium - Speicherung. Z. Kardiol. Suppl. 4, 63 (1977).

24. BULKLEY, B.H., J. ROULEAU, H.W. STRAUSS and B. PITT: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Detection by Thallium 201 myocardial perfusion imaging. New Engl. J. Med. 293, 1113 - 1116 (1975).

25. BULKLEY, B.H., J. ROULEAU and J.Q. WHITAKER: The use of 201 - Thallium for myocardial perfusion imaging in sarcoid heart disease. Chest 72, 27 (1977).

26. BURGUET, B.H., G. MERCHIE and H. KULBERTUS: 131 - Cs myocardial scintigraphy. Application to assessment of anterior myocardial infarction. Brit. Heart. J. 37, 1037 - 1044 (1975).

27. CANNON, P.J.: Radioisotopic studies of the regional myocardial circulation.
Circulation 51, 955 - 963 (1975).

28. CANNON, P.J.: Methods of measuring myocardial perfusion in man.
Herz 2, 1 - 7 (1977).

29. CHRISTENSEN, H.E.:Toxic substances list.
Springfield: U.S. Dept. Commerce, National Technical Information Service 1972.

30. COHEN, H.A., M.G. BAIRD, J.R. ROULEAU, C.F. FUHRMANN, I.K. BAILEY, W.R. SUMMER, H.W. STRAUSS and B. PITT: Thallium - 201 myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension.
Circulation 54, 790 - 795 (1976).

31. CONN, H.L.: Equilibrium distribution of radioxenon in tissue: Xenon - hemoglobin association curve.
J. Appl. Physiol. 16, 1065 - 1070 (1961).

32. COOK, D.J., I.K. BAILEY, H.W. STRAUSS, J.R. ROULEAU, H.N. WAGNER jr. and B. PITT: Thallium - 201 for myocardial imaging: Appearance of the normal heart.
J. Nucl. Med. 17, 583 - 589 (1976).

33. COSTIN, J.M. and B.L. ZARET: Effect of Propranolol and Digitalis upon radioactive Thallium and Potassium uptake in myocardial and skeletal muscle.
J. Nucl. Med. 17, 535 (1976).

34. COWLEY, M.J., H.C. COGHLAN and J.R. LOGIC: Visualisation of atrial myocardium with Thallium - 201: Case report.
J. Nucl. Med. 18, 984 - 986 (1977).

35. COX, P.H., A.F. BELFER and W.B. v.d.POMPE: Thallium - 201 chloride uptake in tumors, a possible complication in heart scintigraphy.
Br. J. Radiol. 49, 767 - 768 (1976).

36. FELIX, R., J. HEDDE, H. SIMON, J. WAGNER, A. SCHAEDE, P. THURN und C. WINKLER: Das normale und pathologische Perfusionsszintigramm.
Herz 2, 130 - 132 (1977).

37. FELIX, R., W. PENSKY, J. WAGNER, P. THURN, H.J. SIMON A. SCHAEDE und C. WINKLER: Das selektive koronare Perfusionsszintigramm.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 2258 - 2261 (1974).

38. FELIX, R., J. WAGNER, W. PENSKY, P. THURN, G. NEUMANN, B. HONERMANN, A. SCHAEDE, H. SIMON und C. WINKLER: Die Myokardszintigraphie mit Thallium 201 als nichtinvasive Methode.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 2373 - 2377 (1975).

39. FELIX, R., C. WINKLER und A. SCHAEDE: Die Bedeutung radiologischer und nuklearmedizinischer Methoden für die Diagnose und die Operationsindikation der koronaren Herzerkrankung.
Radiologe 16, 94 - 104 (1976).

40. FELLER, P.A. and V.J. SODD: Dosimetry of four heart imaging radionuclides: 43-K, 81 Rb, 129-Cs, 201-Tl.
J. Nucl. Med. 16, 1070 - 1075 (1975).

41. FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL: Pharmakologie und Toxikologie.
Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut, B.-I.-Wissenschaftsverlag 1975.

42. FROELICHER, V.F., A.J. THOMPSON, M.R. LONGO, H.J. TRIEBWASSER and M.C. LANCASTER: Value of exercise testing for screening man for latent coronary artery disease.
Prog. Cardiovasc. Dis. 18, 265 (1976).

43. FUKUCHI, M., K. HYODO, K. TACHIBANA, A. NISHIKAWA, A. KIDO and K. NAGAI: Marked thyroid uptake of Thallium - 201 in patients with goiter: Case report.
J. Nucl. Med. 18, 1199 - 1201 (1977).

44. FUKUCHI, M., K. TACHIBANA, K. KUWATA, A. NISHIKAWA, K. HYODO, E. OKAMOTO and K. NAGAI: Thallium - 201 imaging in thyroid carcinoma - appearance of a lymph-node metastasis.
J. Nucl. Med. 19, 195 - 196 (1978).

45. GEHRING, P.J. and P.B. HAMMOND: The interrelationship between Thallium and Potassium in animals.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 155, 187 - 201 (1967).

46. GOULD, K.L., G. HAMILTON, K. LIPSCOMB and W. KENNEDY: Dual isotope myocardial imaging: Assessment of coronary flow reserve from changes in regional perfusion during coronary hyperemia in animals and man.
Am. J. Cardiol. 33, 140 (1974).

47. GOULD, K.L., K. LIPSCOMB and G.W. HAMILTON: Physiological basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve.
Am. J. Cardiol. 33, 87 - 94 (1974).

48. GRAMES, G.M., C. JANSEN, M.P. GANDER, H.C. WIELAND and M.P. JUDKINS: Safety of the direct coronary injektion of radiolabeled particles.
J. Nucl. Med. 15, 2 - 6 (1974).

49. McGREGOR, M.: The coronary collateral circulation: A significant compensatory mechanism or a functionless quirk of nature.
Circulation 52, 529 - 530 (1975).

50. GROCH, M.W. and G.K. LEWIS: Thallium 201: Scintillation camera imaging considerations.
J. Nucl. Med. 17, 142 - 145 (1976).

51. HAMILTON, G.W., K.A. NARAHARA, H. YEE, J.L. RITCHIE, D.L. WILLIAMS and K.L. GOULD: Myocardial imaging with Thallium - 201: Effect of cardiac drugs in myocardial images and absolute tissue

distribution.
J. Nucl. Med. 19, 10 - 16 (1978).

52. HAMILTON, G.W., B. TROBAUGH, J.L. RITCHIE and K.L. GOULD: Myocardial imaging at rest and during exercise.
Herz 2, 146 - 150 (1977).

53. HEEGER, H. und P. KAHN: Szintigraphie bei Koronarerkrankungen.
Basel: Sandorama, Sandoz Mai 1974.

54. HENNING, K. und P. WOLLER: Nuklearmedizin, 1. Aufl.
Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag 1974.

55. HETZEL, R.H., B.R. WESTERMANN, J.L. QUINN III, S. MEYERS and V. BARRESI: Myocardial uptake of Thallium - 201 augmented with bicarbonate: Concise communication.
J. Nucl. Med. 18, 24 - 25 (1977).

56. HILGER, H.H., M. TAUCHERT und D.W. BEHRENBECK: Koronarreserve bei koronarer Herzerkrankung.
Herz 2, 49 - 53 (1977).

57. HOCKERTS, Th., H.D. BRACKEBUSCH, S. NÄGELE, I. BRAUN und W. ENGEL: Pathologische Physiologie der koronaren Herzkrankheit.
Nauheimer Fortbildungslehrgänge, Bd. 36, 9 - 21
Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag 1971.

58. HÖR, G., H. SEBENING, E. SAUER, J. DRESSLER, C. WAGNER-MANSLAU, I. BOFILIAS, L. LUTILSKY and H.W. PABST: Thallium - 201 redistribution in coronary heart disease. Early and delayed myocardial scans.
J. Nucl. Med. 18, 599 (1977).

59. HOLMAN, B.L.: Selectiv uptake of radiopharmaceuticals by acutely infarkted myocardium.
In: STRAUSS, H.W., B. PITT and A.E. GRAMES: Cardiovascular nuclear medicine.
St. Louis: CV Mosby, 226 - 233 (1974).

60. HOLMAN, B.L.: Radionuclide methods in the evaluation of myocardial ischemia and infarktion. Circulation Suppl. 1, 112 - 119 (1976).

61. HOLMAN, B.L., D.F. ADAMS, D. JEWITT, P. ELDH, I. IDOINE, P.F. COHN, R. GORLIN and S.J. ADELSTEIN: Measuring regional myocardial blood flow with 133 - Xe and the Anger camera. Radiology 112, 99 - 107 (1974).

62. ISHII, Y., D. HAMANAKA, Y. YONEKURA, T. FUJITA, K. KUMADA and K. TORIZUKA: Noninvasive diagnosis for intermittent claudicatio using Tl - 201. J. Nucl. Med. 19, 708 (1978).

63. IVASHCHENKO, A.T., B.S. BALMUKANOV and Z.S. TOKTAMYSOVA: Effects of monovalent ions on the glycolysis and respiration of ascites tumor cells. Tsitologiia 15, 1487 - 1491 (1973).

64. KAHN, P., E. ALDOR, G. BLAZEK und H. HEEGER: Negative und positive Darstellung des Myokardinfarkts. Nuklearmedizin 26, 63 - 67 (1977).

65. KASSER, I. and R.A. BRUCE: Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. Circulation 39, 759 (1969).

66. KETY, S.S.: Theory of blood-tissue exchange and its application to measurement of blood flow. Meth. Med. Res. 8, 223 - 227 (1960).

67. KLEIN, U., D. LOCHER und S. SILBER: Röntgenologische und nuklearmedizinische Untersuchungen im Deutschen Herzzentrum München. Herz 1, 108 - 117 (1976).

68. KONDO, M., A. KUBO, H. YAMAZAKI, F. OHSUZU, S. HANDA, T. TSUGU, H. MASAKI, F. KINOSHITA and S. HASHIMOTO: Thallium - 201 myocardial imaging for evaluation of right ventricular overload. J. Nucl. Med. 19, 1197 - 1203 (1978).

69. KRAMER, R.J., R.E. GOLDSTEIN, J.W. HIRSCHFELD, W.C. ROBERTS, G.S. JOHNSON and S.E. EPSTEIN: Accumulation of Gallium - 67 in regions of acute myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 33, 861 - 867 (1974).

70. KRISS, J.P., L.P. ENRIGHT and W.G. HAYDEN: Radioisotopic radiocardiography: Wide scope in diagnosis and evaluation of therapy in diseases of the heart and great vessels.
Circulation 43, 792 - 808 (1971).

71. LANG, E.: Kleines EKG - Seminar, 5. Aufl.
Erlangen: Dr. D. Straube Verlag 1976.

72. McLAUGHLIN, P.R., R.P. MARTIN, P. DOHERTY, S. DASPIT, M. GORIS, W. HASKELL, S. LEWIS, J. P. KRISS and D.C. HARRISON: Reproducibility of Thallium - 201 myocardial imaging.
Circulation 55, 497 - 503 (1977).

73. LEBOWITZ, E., M.W. GREENE, R. FAIRCHILD, P.R. BRADLEY-MOORE, H.L. ATKINS, A.N. ANSARI, P. RICHARDS and E. BELGRAVE: Thallium - 201 for medical use. I.
J. Nucl. Med. 16, 151 - 155 (1975).

74. LEDERER, C.M., J.M. HOLLANDER and I. PERLMAN: Table of Isotops, 6th Edition.
New York: John Wiley and Sons, 1967.

75. LENAERS, A., P. BLOCK, E. v. THIEL, M. LEBEDELLE, P. BECQUEVORT, F. ERBSMANN and A.M. ERMANS: Segmental analysis of Tl - 201 stress myocardial scintigraphy.
J. Nucl. Med. 18, 509 - 516 (1977).

76. LICHTE, H.: Myokardszintigraphie mit 201 - Thallium.
Fortschr. Med. 14, 899 - 903 (1977).

77. LICHTE, H., H. KRIEGEL, H. SEBENING, G. HÜR, H.W. PABST, J. DRESSLER und E. SAUER: Klinische und experimentelle Untersuchungen mit 201 - Thallium zur

nichtinvasiven Myokardszintigraphie.
Fortschr. Röntgenstr. 124, 206 - 210 (1976).

78. LICHTLEN, P.: Myocardial blood flow during exercise in patients with coronary artery disease.
Herz 2, 31 - 37 (1977).

79. LLAURADO, J.G., J.A. MADDEN, R.C. MEADE and G.A. SMITH: Distribution of Thallium - 201 injected into rats following stress: Imaging, organ to plasma uptake ratios and myocardial kinetics.
J. Nucl. Med. 19, 172 - 177 (1978).

80. LOCHNER, A., L.A. OPIE, A. GRAY, T. OWEN, K. BRUYNEEL, J.J. v.d. WALT, J.C.N. KOTZE and W. GEVERS: Coronary artery ligation in the baboon as a model of acute myocardial infarction: Failure of glucose, potassium and insulin treatment to influence mitochondrial metabolism and energetics.
In: DHALLA, N.S.: Myocardial metabolism.
München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1974.

81. LOGIC, J.R. und H.N. Wagner: Instrumentelle Ausrüstung zur Thalliumszintigraphie.
In: HAMILTON, G.W. und G.M. POHOST: Die diagnostische Darstellung des ischämischen Myokards.
Boston: Monographie New England Nuclear 1976.

82. LUDEWIG, R. und K. LOHS: Akute Vergiftungen.
Stuttgart: G. Fischer 1971.

83. MALEK, P., J. KOLC, V. ZASTAVA, F. ZAK and B. PELSKA: Fluorescence of tetracycline analogues fixed in myocardial infarction.
Cardiologia 42, 303 - 318 (1963).

84. MARTIN, N.D., B.L. ZARET, R.L. McGOWAN, H.P. WELLS and M.D. FLAMM: Rubidium - 81: A new myocardial scanning agent. Noninvasive regional myocardial

perfusion scans at rest and exercise and comparison with Potassium - 43.
Radiology 111, 651 - 656 (1974).

85. MASERI, A., P. MANCINI and A. L'ABBATE: Alterations in regional myocardial perfusion during angina: In: MASERI, A.: Myocardial blood flow in man: Methods and significance in myocardial diseases.
Turin: Minerva Medica, 543 - 550, 1972.

86. MASERI, A., P. MANCINI, A. PESOLA, A. L'ABBATE, R. BEDINI, P. PISANI, C. MICHELASSI, C. CONTINI, M. MARZILLI and D.M. De NES: Methods for the study of regional myocardial perfusion in patients with atherosclerotic coronary artery disease: Findings at rest, after nitroglycerin and during angina pectoris.
Nuklearmedizin 15, 1 - 8 (1976).

87. MASON, R.E., I. LIKAR, R.O. BIERN and R.S. ROSS: Multiple lead exercise electrocardiography. Experience in 107 normal subjects and 67 patients with angina pectoris and comparison with coronary arteriography in 84 patients.
Circulation 36, 517 (1967).

88. MEYER-HOFMANN, G. und T. KANTSCHEW: Einführung in die praktische Elektrokardiographie.
Stuttgart: G. Fischer 1973.

89. MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 5. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1972.

90. MOSHER, P., J. ROSS jr., P.A. McFATE and R.F. SHAW: Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism.
Circ. Res. 14, 250 - 259 (1964).

91. MULLINS, L.J. and R.D. MOORE: The movement of thallium ions in muscle.
J.Gen. Physiol. 43, 759 - 773 (1960).

92. NACKE, O. und W. GERDEL: Terminologie, Klassifikation und Verschlüsselung.
In: KOLLER, S. und G. WAGNER: Handbuch der medizinischen Dokumentation und Datenverarbeitung.
Stuttgart, New York: Schattauer 1975.

93. NASS, H.W.: New Tl - 201 nuclear decay data.
J. Nucl. Med. 18, 1047 - 1048 (1977).

94. NEUMANN, G., J. WAGNER, W. PENSKY, R. FELIX, A. SCHAEDE, H. SIMON und C. WINKLER: Das 201-Thallium-Szintigramm des Herzens als Indikator der Verteilung vitalen Myokards.
Deutsche Gesellschaft für Kreislaufforschung, München: 9. - 11. Oktober, 1975.

95. NEW ENGLAND NUCLEAR: Thallium chloride Tl - 201 for diagnostic use.
North Billerica: 1976.

96. NISHIYAMA, H., V.J. SODD, R.J. ADOLPH, E.L. SAENGER, J.T. LEWIS and M. GABEL: Intercomparison of myocardial imaging agents: " 201-Tl, 129-Cs, 43-K and 81-Rb ".
J. Nucl. Med. 17, 880 - 889 (1976).

97. NORIHISA, T., T. MICHIGISHI, H. BUNKO, M. SUGIHARA, T. ABURANO and K. HISIDA: Clinical tumor scanning with Tl - 201 chloride.
J. Nucl. Med. 18, 617 (1977).

98. PARKEY, R.W., L.M. BUJA, A.J. TOFE, E.M. STOKELEY, F.J. BONTE and J.T. WILLERSON: Pathophysiology of myocardial infarct scintigraphy with Technetium-99m-Pyrophosphate, Technetium-99m-Diphosphonate and Thallium - 201.
Herz 2, 140 - 145 (1977).

99. PHILIPS-DUPHAR: Thallous chloride injection. Provisional product data insert.
Philips-Duphar 1974.

100. PITT, B.: Klinische Indikationen zur Myokardszintigraphie.
In: HAMILTON, G.W. und G.M. POHOST: Die diagnostische Darstellung des ischämischen Myokards.
Boston: Monographie New England Nuclear 1976.

101. PITT, B. and H.W. STRAUSS: Myocardial imaging in the non invasive evaluation of patients with suspected ischemic heart disease.
Am. J. Cardiol. 37, 797 - 806 (1976).

102. POHOST, G.M., G.A. BELLER, K.A. McKUSICK, R.H. MOORE, L.M. ZIR and M.S. POTSAID: Thallium - 201 redistribution following transient myocardial ischemia.
J. Nucl. Med. 17, 535 (1976).

103. POHOST, G.M. und H.W. STRAUSS: Herzszintigraphie: Ein Oberblick über die klinische Anwendung.
In: HAMILTON, G.W. und G.M. POHOST: Die diagnostische Darstellung des ischämischen Myokards.
Boston: Monographie New England Nuclear 1976.

104. ROMHILT, D.W., R.J. ADOLPH, V.J. SODD, N.I. LEVINSON, L.S. AUGUST, H. NISHIYAMA and R.A. BERKE: Caesium - 129 myocardial szintigraphy to detect myocardial infarction.
Circulation 48, 1242 - 1251 (1973).

105. ROSSMAN, D.J., H.W. STRAUSS, M.E. SIEGEL and B. PITT: Accumulation of 99m-Tc-glucoheptonate in acutely infarcted myocardium.
J. Nucl. Med. 16, 875 - 878 (1975).

106. SHEN, A.C. and R.B. JENNINGS: Kinetics of Calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury.
Am. J. Pathol. 67, 441 - 452 (1972).

107. SILBER, S., K. KLEIN, L. GOPPEL, H. RINKE, H. PETRI, M. WEBER and W. RUDOLPH: Thallium - 201 myocardial imaging in patiens with hypertrophic

cardiomyopathy and with right ventricular overload.
Herz 2, 176 - 180 (1977).

108. SKULSKII, I.A., V. MANNIENEN and J. JÄRNFELDT: Interaction of thallium ions with the cation transport mechanism in erythrocytes.
Biochim. Biophys. Acta 298, 702 - 709 (1973).

109. SCHÄFER, N., G. RUPING, M. STAUCH und W.E. ADAM: Untersuchungen der Myokardperfusion mit 131-J-MMA.
In: PABST, H.W.: Nuklearmedizin. Klinische Leistungsfähigkeit und technische Entwicklung. 8. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Hannover 1970.
Stuttgart, New York: Schattauer 1972.

110. SCHELBERT, H., J. INGWALL, R. WATSON and W. ASHBURN: Factors influencing the myokardial uptake of Thallium - 201.
J. Nucl. Med. 18, 598 (1977).

111. SCHMIDT, D.H., M.B. WEISS, W.J. CASARELLA, R.R. SCIACCA and P.J. CANNON: Regional myocardial perfusion during atrial pacing in patients with coronary artery disease.
Circulation 53, 807 - 819 (1976).

112. SCHRAML, W.: Physik III, Atomphysik.
München: Bayrischer Schulbuchverlag 1969.

113. STATISTISCHES BUNDESAMT, WIESBADEN: Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland.
Stuttgart, Mainz: Kohlhammer 1977.

114. STRAUSS, H.W., K. HARRISON, J.K. LANGAN, E. LEBOWITZ and B. PITT: Thallium - 201 for myocardial imaging. Relation of Thallium - 201 to regional myocardial perfusion.
Circulation 51, 641 - 645 (1975).

115. STRAUSS, H.W., K. HARRISON and B. PITT: Thallium - 201: Non invasive determination of the regional distribution of cardiac output.
J. Nucl. Med. 18, 1167 - 1170 (1977).

116. THURN, P. und E. BÜCHELER: Einführung in die Röntgendiagnostik, 5. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1977.

117. TICHONOVA, T.S.: Talij i ego soedinenija.
Nov. Dannye Toksikol. Redk. Metall. Soedin 24 - 34, 1967.

118. TSUI, B.M.W., I.V. GLORIA and K.A. LATHROP: Biokinetics of 201-Tl in mice after oral and intravenous administration of TlCl.
J. Nucl. Med. 18, 633 - 634 (1977).

119. WACKERS, F.J.Th., A.E. BECKER, G. SAMSON, E. BUSEMANN-SOKOLE, J.B. v.d.SCHOOT, A.J.T.M. VET, K.I. LIE, D. DURRER and H. WELLENS: Localisation and sice of acute transmural myocardial infarction estimated from Thallium - 201 scintiscans: A clinopathological study.
Circulation 56, 72 - 78 (1977).

120. WACKERS, F.J.Th., E. BUSEMANN-SOKOLE, G. SAMSON, J.B. v.d.SCHOOT, K.I. LIE, D. DURRER and H.J.J. WELLENS: Thallium - 201 for visualisation of acute myocardial infarction in presence of left bundle branch block.
Herz 2, 163 - 166 (1977).

121. WALDEYER, A.: Anatomie des Menschen, 2. Teil, 10. Aufl.
Berlin, New York: Walter de Gruyter 1974.

122. WALSH, W.F., P.V. HARPER, L. RESNEKOV and H. FILL: Non invasive evaluation of regional myocardial perfusion in 112 patients with a mobile scintillation camera and intravenous Nitrogen-13 labeled Ammonia.
Circulation 54, 266 - 275 (1976).

123. WEICH, H.F., H.W. STRAUSS and B. PITT: The extraction of Thallium - 201 by the myocardium.
Circulation 56, 188 - 191 (1977).

124. WEINIG, E. und P. ZINK: Über die quantitative massenspektrometrische Bestimmung des normalen Thalliumgehalts des menschlichen Organismus.
Arch. Toxikol. 22, 255 - 274 (1967).

125. WEISS, M.B., D.K. BLOOD, R.R. SCIACCA, D.L. FOWLER and P.J. CANNON: Regional myocardial blood flow in dogs measured with 133-Xe and radioactive microspheres.
Submitted 49th Scientific Session of the American Heart Association.
Miami Beach, November 1976.

126. WELLER, D.A., R.J. ADOLPH, H.N. WELLMANN, R.C. CARROLL and O. KIM: Myocardial perfusion scintigraphy after intracoronary injection of 99m-Tc-labeled human albumin microspheres.
Circulation 46, 963 - 975 (1972).

127. WILLERSON, J.T., R.W. PARKEY, F.J. BONTE, S.L. MEYER and E.M. STOKELEY: acute subendocardial myocardial infarction in patients - its detection by Technetium-99m-Stannous-Pyrophosphate myocardial scintigrams.
Circulation 51, 436 - 441 (1975).

128. zum WINKEL, K.: Nuklearmedizin.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1975.

129. WIRTH, W., G. HECHT und C. GLOXHUBER: Toxikologie - Fibel, 2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1971.

130. ZARET, B.L.: Die Thallium - 201 - Szintigraphie auf der kardiologischen Wachstation.
In: HAMILTON, G.W. und G.M. POHOST: Die diagnostische Darstellung des ischämischen Myokards.

Boston: Monographie New England Nuclear 1976.

131. ZARET, B.L.: Klinische Indikationen zur Myokardszintigraphie.
In: HAMILTON, G.W. und G.M. POHOST: Die diagnostische Darstellung des ischämischen Myokards.
Boston: Monographie New England Nuclear 1976.

132. ZARET, B.L. and L.S. COHEN: Radionuclides and the patient with coronary artery disease.
Am. J. Cardiol. 35, 112 - 115 (1975).

133. ZARET, B.L., V.C. DICOLA, R.K. DONABEDIAN, S. PURI, S. WOLFSON, G.S. FREEDMAN and L.S. COHEN: Dual radionuclide study of myocardial infarction. Relationship between myocardial uptake of Potassium-43, Technetium-99m Stannous Pyrophosphate, regional myocardial blood flow and Creatine Phosphokinase depletion.
Circulation 53, 422 - 428 (1976).

134. ZARET, B.L., B.E. STENSON, N.D. MARTIN, H.W. STRAUSS, H.P. WELLS, R.L. McGOWAN and M.D. FLAMM: Potassium-43 myocardial perfusion scanning for the non invasive evaluation of patients with false-positive exercise test.
Circulation 48, 1234 - 1241 (1973).

135. ZITKO, V.: Toxicity and pollution potential of Thallium.
The Science of the Total Environment 4, 185 - 192 (1975).

Lebenslauf

Am 20. April 1954 wurde ich, Marbod Schumacher, als Sohn des Philipp Schumacher, Realschulkonrektor i.R. und der Maria, geb. Hiltz, Lehrerin, in Ebingen, jetzt Albstadt-Ebingen, geboren.

Von April 1961 bis März 1965 besuchte ich die Lammerberg-Volksschule in Tailfingen, jetzt Albstadt-Tailfingen. Anschließend wechselte ich auf das Gymnasium in Ebingen, jetzt Albstadt-Ebingen, wo ich am 19. Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Am 15. Oktober 1973 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit dem Studium der Humanmedizin. Jeweils in Reutlingen legte ich am 25. August 1975 die Ärztliche Vorprüfung, am 31. August 1976 den ersten Abschnitt und am 31. August 1978 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Den schriftlichen Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung habe ich am 15. Oktober 1979 in Reutlingen, den mündlichen Teil am 24. Oktober 1979 in Tübingen bestanden.

Vom 01. März 1980 bis 31. Mai 1981 habe ich bei der Bundeswehr in Böblingen meinen Grundwehrdienst als Stabsarzt abgeleistet.

Seit 01. Juni 1981 bin ich an der Radiologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen als Assistenzarzt tätig.